

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Características de los pacientes de alto riesgo de melanoma en
una consulta de dermatoscopia digital**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Juncal Ruiz Rivero

Directores

José Antonio Avilés Izquierdo

Ricardo Suárez Fernández

Jesús Millán Núñez-Cortés

Madrid, 2019

©Juncal Ruiz Rivero, 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE ALTO
RIESGO DE MELANOMA EN UNA CONSULTA DE
DERMATOSCOPIA DIGITAL**

TESIS DOCTORAL

JUNCAL RUIZ RIVERO

MADRID. AÑO 2019

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE ALTO
RIESGO DE MELANOMA EN UNA CONSULTA DE
DERMATOSCOPIA DIGITAL

TESIS DOCTORAL

JUNCAL RUIZ RIVERO

MADRID. AÑO 2019

Tesis doctoral realizada bajo la dirección de José Antonio Avilés Izquierdo, Ricardo Suárez Fernández y Jesús Millán Núñez-Cortés en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, para la obtención del grado de Doctor presentada por D^a Juncal Ruiz Rivero.

Esta Tesis Doctoral está dedicada a mi familia:

A Emilio y a Thiago.

A mis padres Fermín y Rosa.

A mis hermanos Diego e Itziar.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el fruto de tres años de trabajo, de estudio, de aprendizaje y de redacción. Tres años de buscar tiempo donde no lo había para culminar un proyecto que “siempre estuvo ahí”.

En primer lugar, tengo que agradecer al doctor José Antonio Avilés Izquierdo por su inestimable ayuda desde el comienzo, cuando este trabajo no era más que una ilusión. Por sus múltiples consejos y ejemplos. Y por supuesto por haberme sabido transmitir su pasión por la dermatoscopia.

Igualmente agradecer a los doctores Ricardo Suárez Fernández y Jesús Millán Cortés por su ayuda en la dirección de la tesis.

También quisiera agradecer a José María Bellón, estadístico del Hospital Gregorio Marañón, por su ayuda para descifrar e interpretar los datos, por hacer que lo difícil pareciera tan fácil.

Agradecimientos a todo el Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón: médicos residentes, médicos adjuntos, enfermeras, auxiliares... por todos los buenos momentos compartidos en mis cuatro años de Residencia.

Muy especialmente quisiera agradecer a todo el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Fuenlabrada, por ser más que un

equipo, casi una familia para mí. Gracias al doctor Jesús Borbujo por su confianza y por todos sus consejos, también de dermatología. Gracias a la doctora (y sobre todo amiga) Celia Horcajada Reales por toda su ayuda, desde el primer día que nos conocimos, por ser un referente para mí, no sólo en lo profesional.

Muchas gracias por encima de todo a mis padres, este trabajo no hubiera sido posible sin vosotros. Nada hubiera sido posible. Gracias por ser los mejores padres del mundo, por quererme de la forma que lo hacéis. Gracias por inculcarme desde pequeña el sentido del estudio y de la responsabilidad pero, sobre todo, gracias por vuestro cariño y sacrificio diario. Este trabajo es mi pequeño homenaje a vosotros, que tanto me habéis dado. Gracias a mis compañeros de la vida, mis hermanos Diego e Itziar, de quienes tanto he aprendido y sigo aprendiendo.

Gracias Emilio, por tu paciencia, por tu inmensa bondad. Gracias Thiago por haberme mostrado el verdadero sentido de la vida. Gracias, porque un día no tan lejano crecerás y entenderás por qué mamá se sentaba delante del ordenador a hacer sus “cositas del Hospital”.

ABREVIATURAS

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

NMD: Nevus melanocítico displásico

AP: Antecedentes personales

AF: Antecedentes familiares

LP: Lesión pigmentada

NMC: Nevus melanocítico congénito

MIS: Melanoma *in situ*

MES: Melanoma extensión superficial

MN: Melanoma nodular

NM: Nevus melanocítico

CBC: Carcinoma basocelular

CE: Carcinoma epidermoide

MLM: Melanoma léntigo maligno

CCNM: Cáncer cutáneo no melanoma

EESS: Extremidades superiores

EEII: Extremidades inferiores

NNE: Número necesario de extirpaciones

PET/TAC: Tomografía por emisión de positrones/Tomografía axial computarizada

BSGC: Biopsia selectiva ganglio centinela

ÍNDICE DE TABLAS

1. Clasificación “T” de la TNM.
2. Clasificación “N” de la TNM.
3. Clasificación “M” de la TNM.
4. Estadificación actual del melanoma. Estadios 0-IIC.
5. Estadificación del melanoma. Estadios III-IV.
6. Supervivencia relacionada con el melanoma según estadios.
7. Márgenes clínicos recomendados en la cirugía de ampliación del melanoma.
8. Distribución de los pacientes según sexo y edad según intervalo. Edad media de los pacientes y tiempo medio de seguimiento.
9. Fototipo cutáneo y número de nevus melanocíticos de los pacientes.
10. Distribución de los pacientes según sus antecedentes personales de melanoma y de cáncer cutáneo no melanoma, así como de sus antecedentes familiares de melanoma.
11. Motivos de seguimiento de los pacientes en la consulta de dermatoscopia digital.
12. Número de lesiones extirpadas por sospecha de malignidad y número de lesiones extirpadas por sospecha de melanoma.
13. Motivo de extirpación de las lesiones.

14. Síntomas/motivo de consulta de los pacientes a los que se les extirpó alguna lesión.
15. Diagnóstico histológico de las lesiones extirpadas.
16. Clasificación clínico-histológica de los melanomas extirpados.
17. Características clínicas (localización, tamaño, ulceración) e histológicas (espesor de Breslow, asociación a nevus melanocítico, mitosis) de los melanomas extirpados.
18. Motivo de extirpación de los MIS de extensión superficial
19. Localización de los MIS de extensión superficial
20. Asociación a nevus melanocítico de los MIS de extensión superficial.
21. Tamaño clínico (mm) de los MIS de extensión superficial extirpados.
22. Motivo de extirpación de los melanomas de extensión superficial invasivos.
23. Localización de los melanomas de extensión superficial invasivos.
24. Asociación o no a nevus melanocíticos de los melanomas de extensión superficial invasivos.
25. Tamaño clínico (mm) de los melanomas de extensión superficial invasivos.
26. Espesor de Breslow (mm) de los melanomas de extensión superficial invasivos.
27. Espesor de Breslow (mm) agrupado en intervalos de los melanomas de extensión superficial invasivos.

28. Presencia o no de ulceración en los melanomas de extensión superficial invasivos.
29. Presencia o no de mitosis en los melanomas de extensión superficial invasivos.
30. Motivo de extirpación de los melanomas nodulares.
31. Localización de los melanomas nodulares.
32. Tamaño clínico (mm) de los melanomas nodulares.
33. Espesor de Breslow (mm) de los melanomas nodulares.
34. Motivo de extirpación de los melanomas léntigo maligno.
35. Localización de los melanomas léntigo maligno.
36. Tamaño clínico (mm) de los melanomas léntigo maligno.
37. Espesor de Breslow (mm) de los melanomas léntigo maligno.
38. Espesor de Breslow medio de todos los melanomas diagnosticados en la consulta.
39. Espesor de Breslow medio de los melanomas diagnosticados en pacientes asintomáticos.
40. Espesor de Breslow medio de los melanomas diagnosticados fuera en pacientes remitidos a la consulta de dermatoscopia digital.
41. Relación entre el sexo de los pacientes y la edad media al inicio del seguimiento.
42. Relación entre el sexo de los pacientes y el tiempo medio de seguimiento en la consulta.

43. Relación entre el sexo de los pacientes y la localización de los melanomas de extensión superficial *in situ*.
44. Relación entre el sexo de los pacientes y la localización de los melanomas de extensión superficial invasivos.
45. Relación entre los antecedentes personales de melanoma y el tiempo medio de seguimiento.
46. Relación entre los antecedentes personales de melanoma y el diagnóstico de melanoma en la consulta.
47. Relación entre los antecedentes personales melanoma y el diagnóstico de melanoma *in situ* en la consulta.
48. Relación entre los antecedentes familiares de melanoma y el diagnóstico de melanoma en la consulta.
49. Relación entre los antecedentes familiares de melanoma y el diagnóstico de melanoma *in situ* en la consulta.
50. Relación entre los antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma y el diagnóstico de melanoma en la consulta.
51. Relación entre los antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma y diagnóstico de melanoma *in situ* en la consulta.
52. Relación entre el número de nevus y el diagnóstico de melanoma.
53. Relación entre el espesor de Breslow de los melanomas diagnosticados en la consulta y el de los diagnosticados fuera.

ÍNDICE

1.Resumen	1
1.1.Resumen en español	1
1.2.Resumen en inglés	9
2.Introducción	15
2.1.Epidemiología	15
2.2.Factores de riesgo	17
2.2.1.Factores de riesgo genéticos	17
2.2.2.Factores de riesgo ambientales	20
2.3.Tipos de melanoma	21
2.3.1.Clasificación clínico-histológica	21
2.3.2.Clasificación molecular	23
2.4.Diagnóstico del melanoma: el papel de la dermatoscopia	25
2.4.1.Dermatoscopia digital	28
2.4.2.Diagnóstico de extensión	30
2.4.3.Estadificación del melanoma	31
2.5.Tratamiento del melanoma	37
3.Justificación del trabajo	41

4.Hipótesis	43
5.Objetivos	44
5.1.Objetivos principales	44
5.2.Objetivos secundarios	46
6.Materiales y métodos	47
6.1.Diseño y población de estudio	47
6.2.Obtención de datos	47
6.3.Limitaciones del estudio	48
6.4.Selección de pacientes	49
6.5.Descripción de las variables de estudio	50
6.6.Estudio descriptivo y relaciones entre variables	56
6.7.Análisis estadístico	57
7.Resultados	59
7.1. Análisis descriptivo	59
7.1.1.Sexo y edad de los pacientes. Tiempo de seguimiento	59
7.1.2.Fototipo cutáneo y nº de nevus melanocíticos	60

7.1.3. Antecedentes personales/familiares de melanoma y antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma	61
7.1.4. Motivo de seguimiento	62
7.1.5. Número de lesiones extirpadas y número de lesiones extirpadas por sospecha de melanoma	63
7.1.6. Motivo de extirpación de las lesiones	64
7.1.7. Diagnóstico histológico de las lesiones extirpadas	66
7.1.8. Número necesario de extirpaciones por cada melanoma diagnosticado	67
7.1.9. Clasificación clínico-histológica de los melanoma diagnosticados	67
7.1.10. Características clínico-histológicas de los melanomas diagnosticados	68
7.1.11. Características clínico-histológicas de los melanomas diagnosticados según el subtipo histológico	69
7.1.11.1. Melanomas de extensión superficial <i>in situ</i>	69
7.1.11.2. Melanomas de extensión superf. invasivos	72
7.1.11.3. Melanomas nodulares	77
7.1.11.4. Melanomas léntigo maligno	80

7.1.12.Espesor de Breslow medio de los melanomas diagnosticados en la consulta de dermatoscopia digital__	82
7.1.12.1.Espesor medio de los melanomas diagnosticados en pacientes asintomáticos_____	83
7.1.12.2.Espesor medio de los melanomas diagnosticados fuera en pacientes derivados a la consulta de dermatoscopia digital_____	84
7.2.Relaciones entre variables_____	85
7.2.1.Sexo y edad de inicio del seguimiento_____	85
7.2.2.Tiempo de seguimiento y sexo_____	85
7.2.3.Localización y sexo_____	86
7.2.4.Tiempo de seguimiento y antecedentes personales de melanoma_____	88
7.2.5.Melanoma y antecedentes personales de melanoma_____	89
7.2.6.Melanoma <i>in situ</i> y antecedentes personales de melanoma_____	90
7.2.7.Melanoma y antecedentes familiares de melanoma_____	91
7.2.8.Melanoma <i>in situ</i> y antecedentes familiares de melanoma_____	92

7.2.9.Melanoma y antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma_____	93
7.2.10.Melanoma <i>in situ</i> y antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma_____	93
7.2.11.Melanoma y nº de nevus melanocíticos_____	94
7.2.12.Espesor de Breslow y lugar de diagnóstico_____	95
8.Discusión_____	96
9.Conclusiones_____	119
10.Bibliografía_____	121

RESUMEN

RESUMEN EN CASTELLANO

Introducción

La incidencia del melanoma ha crecido en las últimas décadas a un ritmo mayor que la de cualquier otro tipo de cáncer. A pesar de representar apenas el 4% de todos los cánceres de piel, las muertes por melanoma representan el 80% de las muertes por cáncer cutáneo. La falta de un tratamiento eficaz en el caso de los estadios avanzados acentúa la importancia del diagnóstico precoz, en la fase en la que el paciente es curado con la extirpación quirúrgica del tumor. La dermatoscopia nos permite visualizar estructuras imperceptibles al ojo desnudo, de forma que es posible detectar cambios sugestivos de malignidad en una fase muy incipiente, cuando aún no se aprecian cambios clínicos en las lesiones pigmentadas. La dermatoscopia digital consiste en el análisis de las lesiones pigmentadas empleando una cámara fotográfica o de video acoplada a un sofisticado sistema de software y un ordenador que nos permite almacenar las imágenes. Este tipo de seguimiento es el que se recomienda a la población con alto riesgo de melanoma, ya que la posibilidad de analizar los cambios evolutivos de las lesiones permite detectar melanomas en fases muy iniciales.

Hipótesis

-El seguimiento mediante dermatoscopia digital de los pacientes de alto riesgo de melanoma influye de forma favorable en el diagnóstico precoz del melanoma.

-El seguimiento mediante dermatoscopia digital de los pacientes de alto riesgo de melanoma reduce la morbilidad en este grupo mediante la reducción del número necesario de extirpaciones por cada melanoma diagnosticado en la consulta.

Objetivos

-Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes atendidos en la consulta de Dermatoscopia Digital del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (HGUGM) entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2015.

-Describir las características clínicas e histológicas de las lesiones extirpadas en la consulta.

-Estimar el número necesario de extirpaciones por cada melanoma diagnosticado en esta consulta.

Pacientes y métodos

-Se analizó la cohorte retrospectiva de todos los pacientes incluidos en la consulta de seguimiento mediante dermatoscopia digital del HGUGM entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2015.

-Para ello se emplearon la base de datos de la consulta de Dermatoscopia y de Melanoma del Servicio de Dermatología del HGUGM, así como las historias clínicas electrónicas y/o en papel de todos los pacientes.

Resultados

De entre todos los pacientes que fueron seguidos en la consulta de dermatoscopia digital del HGUGM entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2015, 413 cumplían con los requisitos del estudio (191 mujeres y 222 hombres). La edad media al inicio del seguimiento era de 40.32 años y el tiempo medio de seguimiento era de 65.33 meses. El 96.9% de los pacientes tenía un fototipo cutáneo entre II y III y el 85.5% tenía menos de 100 nevus melanocíticos. Existían antecedentes personales de melanoma en el 21.5% de los pacientes y antecedentes familiares en el 17.4%. Los motivos principales de seguimiento eran, por orden de frecuencia: tener antecedentes personales de melanoma o haber desarrollado un melanoma durante el seguimiento (35.8%), presentar lesiones que hubieran sufrido cambios

clínicos/dermatoscópicos (20.1%), presentar lesiones con criterios clínicos/dermatoscópicos de atipia (19.45%), poseer antecedentes familiares de primer grado de melanoma (17.4%), tener más de 100 lesiones pigmentadas (14.5%), presentar antecedentes personales de nevus melanocíticos displásicos (12.1%), poseer nevus melanocíticos gigantes (1.0%) y tener antecedentes personales de melanoma no cutáneo (0.2%).

En el intervalo de estudio se extirparon en total de 217 lesiones por sospecha de malignidad en 107 pacientes. De ellas, 178 lesiones fueron extirpadas por sospecha de melanoma. Este diagnóstico se confirmó finalmente en 76 de ellas, por lo que el número necesario de extirpaciones (NNE) por cada melanoma en nuestro estudio fue de 2.34. El motivo principal de extirpación fue la aparición de estructuras dermatoscópicas sospechosas de melanoma (en un 70.7%) en lesiones que clínicamente no habían presentado cambios aparentes. El espesor de Breslow de estas lesiones era de 0.76 mm, mientras que el de los melanomas referidos a la consulta con un diagnóstico en algún otro centro externo era de 1.25 mm. Existía además una relación estadísticamente significativa entre tener antecedentes personales y/o familiares de melanoma y el desarrollo de melanoma durante el seguimiento.

Discusión

El seguimiento mediante dermatoscopia digital se recomienda a pacientes de alto riesgo de melanoma debido a dos motivos fundamentalmente: permite un diagnóstico precoz y reduce la morbilidad en este grupo poblacional. Cuando nos referimos a pacientes de alto riesgo de melanoma nos referimos generalmente a pacientes con antecedentes personales y/o familiares de melanoma, con múltiples lesiones pigmentadas, pertenecientes a determinados síndromes, con fototipos cutáneos claros y/o con otros factores de riesgo como quemaduras solares intensas especialmente si éstas han tenido lugar en la infancia.

La detección de un melanoma en base a sus cambios evolutivos cuando todavía no cumple los criterios clínicos ni dermatoscópicos de melanoma se asocia a un diagnóstico más precoz. Aunque existen diferentes protocolos de seguimiento, el más generalizado es el que se conoce como “Procedimiento de los dos pasos en el seguimiento mediante dermatoscopia digital”. Consiste en un registro de todas las lesiones pigmentadas de cada paciente, mediante imágenes clínicas panorámicas e imágenes dermatoscópicas que recojan toda la superficie corporal. La comparación de estas imágenes, generalmente cada 3-6 ó 12 meses (según el riesgo de cada paciente) permite detectar de forma precoz la aparición de cualquier nueva lesión, así como la aparición de cambios sutiles en las imágenes

dermatoscópicas. En nuestro trabajo existía una relación estadísticamente significativa entre los antecedentes personales y/o familiares de melanoma y el desarrollo de melanoma durante el seguimiento, por lo que en nuestra población éste sería un grupo candidato a dicho seguimiento. A diferencia de otros trabajos, no hemos encontrado relación entre el número de lesiones pigmentadas y el desarrollo de melanoma.

Diferentes estudios demuestran que los melanomas que se diagnostican en estas consultas de dermatoscopia digital tienen un espesor de Breslow menor que los melanomas diagnosticados en otras consultas. En nuestro caso, el espesor de Breslow medio de los melanomas de los pacientes diagnosticados mediante dermatoscopia digital era de 0.76 mm, mucho menor que los 1.25 mm de espesor medio de los melanomas diagnosticados en otros centros. Dado que actualmente el principal factor pronóstico del melanoma viene determinado por su espesor en el momento del diagnóstico, podemos determinar que el seguimiento mediante dermatoscopia digital en estos grupos de alto riesgo de melanoma ayuda a mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Por otra parte, otro de los objetivos del seguimiento dermatoscópico digital es minimizar el número necesario de extirpaciones por cada melanoma detectado, no solo para disminuir el consumo de recursos, sino también para evitar la morbilidad derivada de las extirpaciones de lesiones

benignas. En nuestro trabajo, este dato era de 2.34, una cifra en consonancia con las de otros trabajos similares.

Conclusiones

1. El seguimiento dermatoscópico digital de los pacientes con alto riesgo de melanoma permite el diagnóstico precoz del melanoma. Los melanomas diagnosticados mediante seguimiento con dermatoscopia digital son más finos que los diagnosticados en otras unidades o centros no especializados en esta técnica.
2. El seguimiento mediante dermatoscopia digital permite reducir el número de extirpaciones de lesiones benignas por cada melanoma diagnosticado, lo que permite evitar un gran número de extirpaciones innecesarias que aumentan el consumo de recursos sanitarios y la morbilidad que estas intervenciones conllevan en estos pacientes.
3. La mayoría de los melanomas diagnosticados mediante el seguimiento con dermatoscopia digital se realizaron únicamente en base a los cambios dermatoscópicos, no apreciables a simple vista.

4. Existe una relación estadísticamente significativa entre los antecedentes personales y/o familiares de melanoma y el desarrollo de un melanoma. El número de nevus melanocíticos no se asocia con un mayor riesgo de melanoma en nuestra población.

RESUMEN EN INGLÉS

Introduction

In recent decades, the incidence of melanoma has grown at a higher rate than any other type of cancer. Despite representing only 4% of all skin cancers, melanoma-related deaths account for 80% of all skin cancer deaths. The lack of an effective treatment in advanced stages accentuates the importance of early diagnosis, in the phase in which the patient is cured with the surgical removal of the tumor. Dermatoscopy allows us to visualize imperceptible structures to the naked eye, so that it is possible to detect changes suggestive of malignancy in a very incipient phase, when clinical changes in pigmented lesions have not yet been observed. Digital dermatoscopy consists in the analysis of pigmented lesions using a photographic or video camera coupled with a sophisticated software system and a computer that allows us to store the images. This type of follow-up is recommended for people at high risk of melanoma, since the possibility of analyzing evolutionary changes of the lesions makes it possible to detect melanomas in earlier stages.

Hypothesis

-Digital dermatoscopy follow-up of patients at high risk of melanoma influences favorably the early diagnosis of melanoma.

-Digital dermatoscopy follow-up of patients at high risk of melanoma reduces morbidity in this group by reducing the number of necessary excisions for each diagnosed melanomae.

Patients and methods

-We analyzed the retrospective cohort of all patients included in the digital follow-up consultation by digital dermatoscopy of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón between January 1st, 2006 and December 31st, 2015.

-To this end, it was consulted the Dermatoscopy and Melanoma database of the Dermatology Service of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón, as well as the electronic and / or paper medical records of all the patients.

Results

Of all the patients who were followed in the digital dermatoscopy consultation of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón between January 1st, 2006 and December 31st, 2015, 413 met the

requirements of the study (191 women and 222 men). The mean age at the start of follow-up was 40.32 and the mean follow-up time was 65.33 months. 96.9% of patients had a cutaneous phototype between II and III and 85.5% had less than 100 melanocytic nevi. There was a personal history of melanoma in 21.5% of patients and family history in 17.4%. The main reasons for follow-up were, in order of frequency: personal history of melanoma or having developed a melanoma during follow-up (35.8%), presenting lesions that had undergone clinical / dermatoscopic changes (20.1%), presenting lesions with clinical / dermatoscopic criteria of atypia (19.45%), having a family history of first degree melanoma (17.4%), having more than 100 pigmented lesions (14.5%), presenting a personal history of dysplastic melanocytic nevi (12.1%), having giant melanocytic nevi (1.0%) and have a personal history of non-cutaneous melanoma (0.2%).

In the study interval, a total of 217 in 107 patients lesions were excised due to suspicion of malignancy. Of these, 178 lesions were excised due to suspicion of melanoma. This diagnosis was finally confirmed in 76 of them, so the necessary number of resections (NNE) for each melanoma in our study was 2.34. The main reason for extirpation was the appearance of melanoma-like dermoscopic structures (70.7%) in lesions that had not presented clinically apparent changes. The Breslow thickness of these lesions was 0.76 mm, while that of the melanomas referred to the consultation with a

diagnosis in some other external center was 1.25 mm. There was also a statistically significant relationship between having a personal and / or family history of melanoma and the development of melanoma during follow-up.

Discussion

Digital dermatoscopy follow-up is recommended for patients at high risk of melanoma due to two main reasons: it allows an early diagnosis and reduces morbidity in this population. When we refer to patients at high risk of melanoma we refer generally to patients with personal and / or family history of melanoma, with multiple pigmented lesions, belonging to certain syndromes, with low cutaneous phototypes and / or with other risk factors such as intense burns, especially if these have taken place in childhood.

The detection of a melanoma based on its evolutionary changes when it still does not meet the clinical or dermatoscopic criteria of melanoma is associated with an earlier diagnosis. Although there are different follow-up protocols, the most generalized is the known as "two-step method in digital dermatoscopy follow-up". It consists of a record of all the pigmented lesions of each patient, using panoramic clinical images and dermatoscopic images that record the entire body surface. The comparison of these images, usually every 3-6 or 12 months (depending on the risk of each patient) allows early

detection of the appearance of any new lesion, as well as the appearance of subtle changes in the dermoscopic images. In our work, there was a statistically significant relationship between the personal and / or family history of melanoma and the development of melanoma during follow-up, which is why in our population this would be a candidate group for such follow-up. Unlike other studies, we have not found a relationship between the number of pigmented lesions and the development of melanoma.

Different studies show that melanomas diagnosed in these digital dermatoscopy consultations have a lower Breslow than those diagnosed in other settings. In our case, the mean Breslow of the melanomas of the patients diagnosed by digital dermatoscopy was 0.76 mm, much lower than the 1.25 mm average thickness of those diagnosed externally. Given that currently the main prognostic factor of melanoma is determined by its thickness at the time of diagnosis, we can determine that digital dermatoscopy follow-up in these high-risk melanoma groups helps to improve the prognosis of these patients.

On the other hand, another goal of digital dermatoscopic monitoring is to minimize the number of necessary excisions for each melanoma detected, not only to reduce the consumption of resources, but also to avoid morbidity derived from the removal of benign lesions. In our study , this figure was 2.34, in line with those of other similar works.

Conclusions

1. Digital dermatoscopic follow-up of patients at high risk of melanoma allows early diagnosis of melanoma. The melanomas diagnosed by follow-up with digital dermatoscopy are thinner than those diagnosed in other units or centers not specialized in this technique.
2. The digital dermatoscopy follow-up allows reducing the number of benign excised lesions for each melanoma diagnosed, avoiding a large number of unnecessary excisions that increase the consumption of health resources and the morbidity that these interventions entail in these patients.
3. The majority of melanomas diagnosed by digital dermatoscopy follow-up were performed only on the basis of dermoscopic changes not visible to the naked eye.
4. There is a statistically significant relationship between the personal and / or family history of melanoma and the development of melanoma. The number of nevi is not associated with an increased risk of melanoma in our population.

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

El melanoma es una neoplasia derivada de la transformación maligna de los melanocitos. Si bien es cierto que el mayor porcentaje de melanocitos se localiza en la piel, existen también melanomas no cutáneos que se originan de los melanocitos situados en otros tejidos como las mucosas, el globo ocular, los ganglios linfáticos o más raramente en el tubo digestivo o el sistema nervioso. Los melanocitos de la piel desempeñan un papel fundamental en la pigmentación y la protección frente al daño solar, mientras que la función del resto de melanocitos presentes en el organismo todavía está poco estudiada.

A nivel mundial, el melanoma representa aproximadamente el 4% de todos los cánceres de piel y, sin embargo, es responsable de hasta el 80% de las muertes por cáncer cutáneo¹. Estas cifras varían entre países e incluso entre grupos poblacionales, pero orientan de la potencial letalidad de este tumor. Además, la incidencia del melanoma en las últimas décadas ha crecido a un ritmo mayor que el de cualquier otro tipo de cáncer². La

incidencia más alta a nivel mundial es la de Australia y Nueva Zelanda (de 30 a 60 casos por 100 000 habitantes-año)³.

Solo en Estados Unidos la incidencia de melanoma en los últimos 50 años se ha multiplicado hasta 17 veces en varones (de 1.9 a 33.5 casos por 100 000 habitantes-año) y más de 9 veces en mujeres (de 2.6 a 25.3 casos por 100 000 habitantes-año) con un aumento de la mortalidad entre los mayores de 65 años y un descenso de la mortalidad entre los individuos más jóvenes^{4,5}. Se discute si este aumento de la incidencia es debido en gran parte a la mejora en las técnicas diagnósticas, pero diferentes estudios han constatado que dicho aumento no se debe solo a un aumento del diagnóstico de los llamados melanomas finos (diagnosticados precozmente) sino también de melanoma gruesos y de melanomas diagnosticados en grupos de población con menos recursos (y que por tanto tienen peor acceso a los programas de detección precoz)^{6,7}.

En Europa las cifras también reflejan un aumento de la incidencia del melanoma especialmente en mujeres⁸. Las tasas más altas se localizan en el norte de Europa, y Dinamarca es el país europeo con unas tasas más altas de incidencia (16 casos en hombres y 19 en mujeres por cada 100 000 habitantes-año). Sin embargo, la supervivencia es mucho menor en los países del Este debido un diagnóstico más tardío. Una tendencia que comparten muchos de los diferentes países europeos y que coincide con los datos de los

estudios estadounidenses⁹ es el aumento de los casos de melanoma entre la población más anciana, con una tendencia a mantener las cifras de incidencia entre la población más joven. En España las cifras de incidencia son de 6.14 casos en hombres y 7.26 casos en mujeres por cada 100 000 habitantes-año¹⁰, muy similares a las del resto de los países de la cuenca mediterránea.

Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de melanoma se distinguen unos factores de riesgo inherentes al individuo (predisposición genética) y unos factores externos (factores ambientales).

Factores genéticos

-Fototipo cutáneo: es un factor muy significativo, ya que la piel clara es mucho más susceptible de desarrollar un melanoma. Siguiendo la clasificación de Fitzpatrick, los riesgos más elevados corresponderían a los fototipos I (se quema fácil e intensamente, no se pigmenta nunca; corresponde a individuos de piel y ojos claros o pelirrojos con numerosas pecas) y II (se quema con facilidad, puede pigmentar ligeramente; son individuos también de pelo y ojos claros)¹¹. La importancia del fototipo cutáneo queda reflejada en la diferente incidencia por ejemplo entre los países del norte de Europa y los del sur o, más representativamente, cómo

entre la población aborigen de Australia la incidencia de melanoma es excepcional en un país que cuenta con las tasas de incidencia más alta a nivel mundial.

-Número de nevus: es un factor de riesgo complejo. El número de nevus de una persona está determinado genéticamente en mayor parte, pero también se relaciona con la exposición solar (en general, a mayor exposición solar mayor número de nevus, y especialmente si esta exposición ha sido durante la infancia y de forma intermitente). Así, este factor de riesgo debe entenderse de dos formas: una persona con un elevado número de nevus tiene mayor riesgo de melanoma (entre el 20-30 % de los melanomas se originan sobre nevus) y además tiene mayor riesgo por el hecho de que podría acumular más daño solar¹².

-Determinadas mutaciones genéticas: Aproximadamente el 10% de los melanomas se desarrollan en pacientes con dos o más familiares de primer grado afectados. Dentro de las mutaciones identificadas hasta la fecha destacan dos, que se caracterizan por su baja incidencia, pero por poseer una alta penetrancia. Se trata de las mutaciones en los genes de las proteínas CDKN2A en el cromosoma 9 (que codifica la proteína supresora de tumores p16) y de CDK 4 en el cromosoma 12¹³. Otras mutaciones descritas son las que se producen en el gen *BAP1* (que predispone a melanoma cutáneo y no

cutáneo), en el gen *MC1R* (y que interviene en la síntesis de la eumelanina) y los que se relacionan con el xeroderma pigmentoso.

Mención especial merece dentro de este grupo el llamado Síndrome Familiar de Melanoma y Múltiples Nevus Melanocíticos Atípicos (síndrome FAMM, acrónimo en inglés de “Familial Atypical Multiple Mole Melanoma”). Este síndrome se relaciona precisamente con mutaciones a nivel del gen *CDKN2A*, responsables de entre el 20 y el 40% de los melanomas que se producen en pacientes con antecedentes familiares. El riesgo de melanoma en estos pacientes es entre 50 y 90% mayor¹⁴, y está especialmente aumentado cuando el paciente presenta nevus atípicos, más de 100 nevus en general y/o si existen dos familiares de primer grado con melanoma. Estos pacientes además desarrollan melanoma a una edad mucho más temprana (alrededor de la cuarta década de la vida) y tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer de páncreas¹⁵.

-Nevus melanocíticos congénitos gigantes. Los nevus melanocíticos congénitos se consideran hamartomas derivados de la cresta neural debido a mutaciones poscigóticas que determinan defectos en la migración y/o diferenciación de los melanocitos. Se denominan “gigantes” cuando tienen un tamaño superior a los 20 cm en adultos. Se caracterizan por tener una población celular doble. Por un lado, están compuestos de melanocitos de disposición juntural que maduran e involucionan en la dermis. Por otra parte,

están formados por una segunda población neuromesenchymal que corresponde a melanocitos de morfología linfocitoide y que se caracteriza por infiltrar más profundamente incluso al tejido celular subcutáneo así como los anejos cutáneos y las estructuras vasculonerviosas¹⁶. Este tipo de nevus asocia un riesgo de desarrollar melanoma a lo largo de la vida que varía entre el 4 y el 10%¹⁷.

Factores ambientales

-Exposición a radiación ultravioleta (UV). Es el factor ambiental más importante, tal y como demuestra el hecho de que la mayoría de melanomas se desarrollan sobre piel fotoexpuesta¹⁸. El riesgo más elevado es el que se observa cuando se trata de una exposición solar irregular/intermitente e intensa, más aún cuando se producen quemaduras solares y cuando éstas tiene lugar durante la infancia y la adolescencia¹⁹.

-Exposición a radiación UVA artificial (“cabins de bronceado”): Es otro factor de riesgo para el desarrollo de melanoma, especialmente cuando esta exposición tiene lugar a edades tempranas²⁰.

-Inmunosupresión: Tanto la inmunosupresión de los pacientes que reciben un trasplante de órgano sólido, como la de los pacientes oncohematológicos y la de los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida asocia un mayor riesgo de melanoma²¹.

Tipos de melanoma

Clasificación clínico-histológica

Existe una clasificación clásica del melanoma en función de sus características clínicas e histológicas. Fundamentalmente se basa en la morfología de las lesiones, la localización anatómica más frecuente de cada tipo, si asienta o no sobre áreas de piel con daño solar, el patrón de crecimiento del melanoma y la edad y sexo de los pacientes. El patrón de crecimiento hace referencia a la tendencia de las células tumorales a crecer dentro de la epidermis (crecimiento radial) o a crecer de forma invasiva hacia la dermis (patrón de crecimiento vertical).

Aunque sigue vigente y es de hecho la más utilizada en la práctica clínica diaria, dicha clasificación tiene un interés didáctico más que práctico, pues no orienta al tratamiento²². Los cuatro tipos de melanomas que incluye esta clasificación son: el melanoma de extensión superficial, el melanoma lentiginoso acral, el melanoma léntigo maligno y el melanoma nodular. La mayoría de los melanomas se pueden encuadrar dentro de esta clasificación, aunque existen otro tipo de melanomas muy infrecuentes y otros de localización no cutánea que quedarían excluidos.

-Melanoma de extensión superficial: constituye entre el 40 y el 70% de todos los melanomas. Es el subtipo más frecuente en nuestro medio, ya

que este porcentaje varía sobre todo con la etnia. Se diagnostica en individuos entre la cuarta y sexta década de la vida, con frecuencia en áreas fotoexpuestas con un patrón de exposición intermitente y que tradicionalmente afecta la espalda en los varones y las piernas en las mujeres. Aunque la mayoría se producen *de novo*, los melanomas que se originan de nevus melanocíticos previos suelen ser de este subtipo.

-Melanoma lentiginoso acral: es el melanoma que se origina en la piel acral de las palmas de las manos, las plantas de los pies, o en el lecho ungueal. Son melanomas que se diagnostican más tardíamente, a partir de la sexta década de la vida, y en estadios más avanzados, por lo que suelen tener un peor pronóstico. En la raza blanca apenas representa un 5% del total de los melanomas, pero en la raza asiática y la raza negra es la forma más frecuente, llegando a cifras del 45 al 70% del total.

-Melanoma léntigo maligno: se relaciona con la exposición solar crónica, localizándose sobre todo en la piel de la cara. Tiene una fase de crecimiento radial (“*in situ*”) muy larga, que puede durar incluso décadas (“léntigo maligno”) hasta que se hace invasivo (“melanoma léntigo maligno”). Es típico en la raza blanca a partir de los sesenta años.

-Melanoma nodular: Típicamente se desarrolla *de novo* como un nódulo, con frecuencia amelanótico, lo que dificulta y retrasa el diagnóstico. En este tipo de melanomas no se identifica fase de crecimiento radial, ni

clínica ni histológicamente, y son por tanto tumores agresivos desde su inicio. Representa entre el 15 y el 30 % de los melanomas, siendo algo más frecuente en hombres.

Otros tipos de melanomas más infrecuentes y que quedarían excluidos de esta clasificación son: el melanoma de mucosas, el melanoma de partes blandas, el melanoma desmoplásico, el melanoma equino, el melanoma sobre nevus azul o el melanoma spitzoide, entre otros.

Clasificación molecular del melanoma

La clasificación anterior es una clasificación que carece de implicaciones pronósticas y terapéuticas y que, por la tanto, tiene una utilidad limitada. En la era del diagnóstico molecular en la que nos encontramos, cada vez se comprenden mejor los mecanismos del cáncer y los fármacos se diseñan intentando adaptarse al perfil molecular de cada tumor, con el objetivo de identificar determinadas mutaciones como dianas terapéuticas a las que dirigir los nuevos fármacos. También en el melanoma se ha puesto especial énfasis en dilucidar los mecanismos moleculares últimos que llevan a la transformación tumoral, con la esperanza de que nuevos fármacos que incidan en estas alteraciones puedan ofrecer una mejoría en el pobre pronóstico que, aún hoy en día, tienen los pacientes con melanoma metastásico^{23,24}.

Los avances logrados en los últimos años en el campo de investigación del melanoma han permitido constatar que muchas de las mutaciones detectadas se asocian con una clínica (localización, edad de aparición) y/o con unas características histológicas determinadas, lo que ha llevado a intentar establecer una clasificación nueva basada en estas características moleculares^{25, 26}. Sin embargo, todavía son necesarios muchos más estudios para lograr entender la etiopatología del melanoma y conseguir por tanto una clasificación molecular que se emplee en la práctica clínica.

A grandes rasgos, esta clasificación molecular distingue principalmente entre:

- Melanomas originados a partir de melanocitos epidérmicos: engloba a los melanomas que surgen en zonas sin daño solar crónico, los que surgen en zonas de daño actínico acumulado, el melanoma acral y el melanoma de mucosas. Presentan diferentes mutaciones en *BRAF*, *NRAS* y *KIT*, entre otros, en diferentes proporciones y con amplificaciones añadidas de genes diferentes.

- Melanomas sin melanocitos epidérmicos: engloba a los melanomas uveales (y del sistema nervioso), al melanoma sobre nevus azul y sobre los nevus de Ota y de Ito. Se caracterizan por la elevada proporción de mutaciones a nivel de *GNAQ* y *GNA11*.

Diagnóstico del melanoma: el papel de la dermatoscopia

El diagnóstico de melanoma pasa en la mayoría de los casos por una primera fase de sospecha clínica basada en las características macroscópicas que presenta una determinada lesión pigmentada. Dichas características se recogen en la regla nemotécnica del ABCDE (A de asimetría, B de bordes irregulares, C de colores entendidos como colores diversos, D como diámetro mayor de 6 mm y E de evolución entendida como cambios evolutivos). Esta regla tiene un interés didáctico a nivel poblacional para instruir a la población general sobre cuándo se debe consultar ante una lesión pigmentada; ya que el objetivo en dermatología es el diagnóstico del melanoma cuando macroscópicamente en una lesión pigmentada todavía no se identifican los criterios expuestos en el ABCDE.

La valoración de las lesiones pigmentadas en la consulta dermatológica se apoya en la dermatoscopia. La dermatoscopia (que también se conoce como microscopía de superficie o microscopía de epiluminiscencia) es una técnica de examen clínico *in vivo* no invasiva que permite el análisis de estructuras imperceptibles a simple vista como son los colores de las lesiones pigmentadas y las microestructuras de la unión dermo-epidérmica y de la dermis papilar. Aunque el diagnóstico último y confirmatorio de melanoma viene dado por el análisis escisional y completo de la pieza, el uso y generalización de la dermatoscopia ha permitido mejorar

el diagnóstico de melanoma significativamente²⁷⁻²⁹. A pesar de ser una técnica en continuo desarrollo y sometida en último lugar a la interpretación subjetiva del profesional que la realiza, existe un compromiso por hacer de la dermatoscopia una técnica fiable y reproducible³⁰, así como un interés en unificar la terminología empleada. La interpretación de los hallazgos dermatoscópicos es compleja y se requiere de entrenamiento y continua actualización por parte de los profesionales³¹. Con estos fines tuvieron lugar la Primera Reunión de Consenso en Dermatoscopia (Hamburgo, año 1989) y la Consensus Net Meeting of Dermoscopy (Reunión vía Internet de Consenso en Dermatoscopia, año 2000)³². De la misma forma existen diferentes asociaciones de dermatoscopia y se publican múltiples trabajos cada año en este ámbito, no solo de la dermatoscopia aplicada al diagnóstico de las lesiones pigmentadas sino también aplicada al diagnóstico de la patología inflamatoria y tumoral.

Un dermatoscopio combina una fuente de luz incidente junto con un sistema de magnificación para visualizar las estructuras profundas de la epidermis y de la dermis papilar mediante su capacidad para disminuir la distorsión producida por la reflexión de la luz sobre la capa córnea. Existen básicamente dos tipos mecanismos para lograr reducir estos artefactos, por un lado, los dermatoscopios de inmersión, que mediante un fluido (aceite de inmersión, gel ecográfico) mejoran el contacto entre la lente y la piel; y un

segundo tipo de dermatoscopia que utiliza luz polarizada. Al eliminar estos artefactos pueden apreciarse las estructuras de las capas subyacentes, que tienen su correlación histológica correspondiente³³. Los signos dermatoscópicos que con mayor frecuencia presentan los melanomas son: retículo pigmentado atípico, velo azul blanquecino, puntos y glóbulos marrones múltiples de distribución irregular, pseudópodos y proyecciones radiales irregulares, así como las manchas de pigmento irregulares.

Para el abordaje de una lesión pigmentada se emplea un algoritmo mediante el cual se pretende llegar al diagnóstico de benignidad o malignidad³⁴. Es el llamado “Método en dos etapas”, que consta de una primera fase para identificar una lesión melanocítica de una no melanocítica. Los criterios que definen a una lesión como melanocítica son: retículo pigmentado y pseudorretículo pigmentado, agregados de glóbulos, proyecciones en periferia, pigmentación azul homogénea y patrón paralelo. Si no se cumplen estos criterios, deben buscarse entonces los criterios específicos de otras lesiones no melanocíticas (fundamentalmente queratosis seborreica, carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide, dermatofibroma y lesiones vasculares). Si por el contrario los criterios anteriores están presentes (uno o varios) la lesión se considera melanocítica y el siguiente paso es decidir sobre la malignidad o benignidad de la lesión. Para este segundo paso existen diferentes métodos, los más empleados son la regla del

ABCD de la dermatoscopia³⁵, el método de Menzies³⁶, la lista de los 7 puntos³⁷ y el Análisis por Patrones³⁸, siendo este último el más empleado de todos.

Dermatoscopia digital

Por dermatoscopia manual se entiende la exploración de las lesiones pigmentadas siguiendo los sistemas de valoración anteriormente comentados que realiza un dermatólogo con la única ayuda de un dermatoscopio. La dermatoscopia digital, por su parte, se refiere a la observación de las lesiones pigmentadas mediante una cámara fotográfica o de video adaptada y conectada a un ordenador que, mediante un software muy específico, permite el almacenamiento y la ulterior comparación de imágenes³⁹. La adición de la letra “E” (de “evolución”) a la regla inicial del ABCD, ha permitido mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico del melanoma⁴⁰, ya que en sus fases iniciales un melanoma puede ser prácticamente indistinguible de un nevus melanocítico, y son precisamente los cambios detectados en el tiempo en las lesiones pigmentadas lo que permite alertar de forma precoz de la posible malignidad de una lesión que, de otra manera, pasaría desapercibida con más probabilidad. Precisamente en este tipo de casos en los que queda patente la utilidad de la dermatoscopia digital. Sin olvidar que actualmente el melanoma en estadio avanzado carece de un tratamiento eficaz y tiene un

pronóstico sombrío, cualquier método que facilite un diagnóstico precoz va a permitir mejorar el pronóstico de los pacientes.

Desde el comienzo de la generalización del uso de la dermatoscopia en la década de los noventa⁴¹, esta técnica se ha establecido como imprescindible en el seguimiento de pacientes de alto riesgo de melanoma. Los beneficios son dobles: por un lado, la dermatoscopia mejora la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico del melanoma cuando se compara con el ojo desnudo y, por otro, permite detectar además melanomas de menor espesor.

Los dos sistemas más empleados en la actualidad son los denominados MoleMax® y FotoFinder®. Ambos equipos recogen imágenes panorámicas (*Figura 1*)⁴² por localizaciones anatómicas (cabeza, cuello, tronco y extremidades mediante unas poses del paciente estandarizadas que permiten recoger toda la superficie cutánea) de las lesiones pigmentadas, para en un segundo paso registrar lesiones individuales que a su vez se identifican y numeran en la visión panorámica correspondiente.



Figura 1. Posiciones estandarizadas para la toma de imágenes corporales totales en dermatoscopia digital⁴².

Diagnóstico de extensión

Tras la confirmación histológica de melanoma, es imprescindible una exploración física detallada con especial atención en los territorios linfáticos regionales. Ante la presencia de adenopatías clínicamente evidentes debe procederse a la realización del estudio histológico de las mismas. La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es actualmente la prueba más rentable a la hora de detectar metástasis ganglionares regionales que pasan desapercibidas a la exploración física. Si bien su utilidad terapéutica, junto con la de la linfadenectomía en el caso de BSGC positiva, está muy discutida,

tiene una clara indicación pronóstica ya que permite la correcta estadificación del paciente.

La BSGC se recomienda en la actualidad⁴³ a los pacientes con melanomas de grosor $\geq 1\text{mm}$ y sin metástasis ganglionares regionales detectables a la exploración física. No se recomienda en estadios IA (T1a, sin ulceración y sin otros factores de riesgo) pero sí en el caso de melanomas IB (T1, $<0.8\text{ mm}$ con ulceración; o entre $0.8 - 1.0\text{ mm}$ con/sin ulceración) o en estadios IA en los que existan dudas sobre la estadificación (por ejemplo, melanomas finos con intensa regresión en el estudio histológico, en los que el Breslow puede resultar dudoso).

Con respecto al diagnóstico de metástasis a distancia, la tendencia actual es la de disminuir el número de pruebas en el caso de pacientes asintomáticos, sobre todo en los estadios I y II. La realización de pruebas de imagen, sobre todo PET/TAC estaría indicada por tanto desde el estadio III.

Estadificación del melanoma

La división del melanoma en estadios, al igual que en cualquier otro tumor, pretende establecer diferentes fases en la evolución de dicho tumor agrupando en estadios aquellos pacientes con características tumorales

similares y que por tanto son susceptibles de un mismo tratamiento y que poseen un pronóstico comparable.

La clasificación más actualizada que se utiliza es la TNM de 2018 de la AJCC (American Joint Committee on Cancer)⁴⁴, donde T hace referencia al espesor de Breslow o grosor, N se refiere a la presencia o ausencia de metástasis ganglionares y M a las metástasis viscerales (*Tablas 1, 2 y 3*).

Tabla 1. Clasificación “T” de la TNM.

T	Grosor	Ulceración
Tis	No aplicable	No aplicable
T1	≤1.0 mm	Desconocido / no especificado
T1a	<0.8 mm	Sin ulceración
T1b	<0.8 mm 0.8-1.0 mm	Sin ulceración Con o sin ulceración
T2	>1.0-2.0 mm	Desconocido / no especificado
T2a	>1.0-2.0 mm	Sin ulceración
T2b	>1.0-2.0 mm	Con ulceración
T3	>2.0-4.0 mm	Desconocido / no especificado
T3a	>2.0-4.0 mm	Sin ulceración
T3b	>2.0-4.0 mm	Con ulceración
T4	>4.0 mm	Desconocido / no especificado
T4a	>4.0 mm	Sin ulceración
T4b	>4.0 mm	Con ulceración

Tabla 2. Clasificación “N” de la TNM

N	Nº de ganglios metastásicos	Metástasis satélite, en tránsito y/o micrometástasis
N0	0	No
N1	Un ganglio metastásico, o bien metástasis satélite en tránsito y/o microsátelites sin evidencia de afectación ganglionar	
N1a	Un ganglio metastásico detectado mediante BSGC	No
N1b	Un ganglio detectado en la exploración física	No
N1c	No afectación ganglionar	Sí
N2	Dos o tres ganglios metastásicos, o bien metástasis satélite, en tránsito y/o micrometástasis con solo 1 ganglio metastásico	
N2a	Dos o tres ganglios metastásicos detectados solo mediante BSGC	No
N2b	Dos o tres ganglios metastásicos, al menos uno de ellos clínicamente evidente	No
N2c	Un ganglio metastásicos, clínicamente evidente o no	Sí
N3	Cuatro o más ganglios metastásicos; o bien metástasis satélite, en tránsito y/o micrometástasis con dos o más ganglios metastásicos; o bien cualquier número de conglomerado adenopático con o sin metástasis satélite o en tránsito y/o micrometástasis	
N3a	Cuatro o más ganglios metastásicos detectados mediante BSGC	No
N3b	Cuatro o más ganglios metastásicos al menos uno de los cuales es clínicamente evidente, o bien la existencia de al menos un conglomerado adenopático	No
N3c	Dos o más ganglios metastásicos clínicamente evidentes o no y/o la presencia de cualquier número de conglomerados adenopáticos	Sí

Tabla 3. Clasificación “M” de la TNM

M	Localización anatómica	Nivel de LDH
M0	No evidencia de metástasis a distancia	No aplicable
M1	Evidencia de metástasis a distancia	
M1a	Metástasis a distancia incluyendo piel y partes blandas (músculo y/o ganglios linfáticos no regionales)	
M1a(0)	Metástasis a distancia incluyendo piel y partes blandas (músculo y/o ganglios linfáticos no regionales)	No elevada
M1a(1)	Metástasis a distancia incluyendo piel y partes blandas (músculo y/o ganglios linfáticos no regionales)	Elevada
M1b	Metástasis a distancia al pulmón, con o sin afectación de los lugares anatómicos de M1a	
M1b(0)	Metástasis a distancia al pulmón, con o sin afectación de los lugares anatómicos de M1a	No elevada
M1b(1)	Metástasis a distancia al pulmón, con o sin afectación de los lugares anatómicos de M1a	Elevada
M1c	Metástasis a distancia viscerales sin incluir el SNC, con o sin afectación de los lugares anatómicos de M1a y M1b	
M1c(0)	Metástasis a distancia viscerales sin incluir el SNC, con o sin afectación de los lugares anatómicos de M1a y M1b	No elevada
M1c(1)	Metástasis a distancia viscerales sin incluir el SNC, con o sin afectación de los lugares anatómicos de M1a y M1b	Elevada
M1d	Metástasis a distancia al SNC, con o sin afectación de los lugares anatómicos de M1a, M1b y M1c	
M1d(0)	Metástasis a distancia al SNC, con o sin afectación de los lugares anatómicos de M1a, M1b y M1c	No elevada
M1d(1)	Metástasis a distancia al SNC, con o sin afectación de los lugares anatómicos de M1a, M1b y M1c	Elevada

Según lo anterior, la clasificación en estadios es la siguiente (Tablas 4 y 5):

Tabla 4. Estadificación actual del melanoma. Estadios 0-IIC

T	N	M	Estadio
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC

Tabla 5. Estadificación del melanoma. Estadios III-IV

T	N	M	Estadio
T1a/b-T2a	N1a o N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c o N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c o N3a/b/c	M0	IIIC
T3b-T4a	Cualquier N \geq N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b; N3c	M0	IIIC
T1-4	N1-3	M1a-M1c	IV

Como se ha mencionado anteriormente, el principal objetivo en la estadificación de cualquier tumor es la de agrupar a pacientes con manejo y pronósticos similares. Según los datos de la AJCC, el pronóstico por estadios es el siguiente (Tabla 6)

Tabla 6. Supervivencia relacionada con el melanoma según estadios.

Estadio	Supervivencia a los 5 años	Supervivencia a los 10 años
IA	99%	98%
IB	97%	94%
IIA	94%	88%
IIB	87%	82%
IIC	82%	75%
IIIA	93%	88%
IIIB	83%	77%
IIIC	69%	60%
IIID	32%	24%

Tratamiento del melanoma

El único tratamiento potencialmente curativo del melanoma de cualquier grosor es la extirpación quirúrgica con márgenes histológicamente negativos. Tras la confirmación histológica de melanoma, se debe realizar una ampliación que asegure la ausencia de células tumorales en el lecho quirúrgico inicial con la intención de disminuir el riesgo de recurrencia local. En melanomas estadios 0, I y II este tratamiento es el único recomendado. El tamaño recomendado de esta ampliación depende del espesor de Breslow del melanoma inicial (Tabla 7), y debe adaptarse a la localización anatómica del tumor inicial.

Tabla 7. Márgenes clínicos recomendados en la cirugía de ampliación del melanoma.

Espesor del melanoma	Ampliación recomendada
<i>In situ</i>	0.5-1 cm
≤ 1 mm	1.0 cm
$>1,0-2$ mm	1-2 cm
2.0-4 mm	2.0 cm
>4 mm	2.cm

El melanoma localmente avanzado y/o metastásico asocia una gran morbimortalidad, sin embargo, hasta hace poco tiempo sólo se disponía de regímenes quimioterápicos (fundamentalmente, dacarbacina)⁴⁵ que apenas ofrecía unas medianas de supervivencia de 6-9 meses.

Cuando existe afectación ganglionar (sea clínicamente evidente en la exploración física o tras BSGC) y siempre y cuando el estudio de extensión de metástasis a distancia sea negativo (estadio III), el tratamiento de elección es la resección quirúrgica de estos ganglios afectados, o de las microsatélites o metástasis en tránsito, siempre que sea posible; seguido de tratamiento adyuvante. Tradicionalmente se empleaba IFN alfa-2b (y el IFN alfa-2b pegilado) pero la toxicidad que produce, unido a la falta de evidencia que demuestre un impacto positivo en la supervivencia global de estos pacientes, hace que sea un tratamiento cada vez menos empleado en este momento^{46,47}. Cuando se trata de enfermedad metastásica, y siempre y cuando el número de las metástasis sea limitado y el abordaje quirúrgico de éstas sea posible, la metastasectomía quirúrgica debe tenerse en cuenta ya que puede retrasar la necesidad de iniciar un tratamiento sistémico o, en caso de buena respuesta a éste, puede ser útil para eliminar la enfermedad residual.

En los últimos años se han desarrollado y aprobado diferentes fármacos que, si bien todavía ofrecen cifras de supervivencia que globalmente pueden considerarse discretas, sí son significativamente

superiores. Disponemos de diferentes grupos de fármacos siendo el tratamiento adyuvante más empleado en la actualidad es el nivolumab en monoterapia o asociado a ipilimumab (anti-PD1 y anti CTLA-4, respectivamente)^{46,47} o, en casos de melanomas con BRAF mutado, la combinación Dabrafenib/Trametinib⁵⁰, como se expondrá detalladamente a continuación:

Efectivamente, por un lado destacan las moléculas inhibidoras de la cascada de señalización RAS-RAF cinasa (entre el 40 y el 60% de los melanomas tendrían alterada esta vía por una mutación en el gen que codifica BRAF, en concreto una sustitución de ácido glutámico por valina en el aminoácido 600 o mutación V600E) y los inhibidores de MEK (único sustrato que fosforila BRAF). Dentro de los inhibidores de BRAF disponemos de los fármacos vemurafenib y dabrafenib y, de entre los inhibidores de MEK, destacan trametinib y cobimetinib. Además, parece demostrada la mayor eficacia de estos fármacos cuando se administra conjuntamente uno de cada grupo⁵¹ (dabrafenib con trametinib o vemurafenib con cobimetinib).

Por otro parte, también disponemos de la llamada inmunoterapia. Se trata de anticuerpos monoclonales inmunomoduladores cuyo objetivo es precisamente regular la respuesta inmune que se produce entre los linfocitos T, las células presentadoras de antígenos y las propias células tumorales. La

inhibición de dos moléculas presentes en los linfocitos T, PD-1 y CTLA-4 (cuya activación frena la acción del linfocito T) da lugar a una mayor y más duradera activación inmune frente a las células tumorales⁵². Dentro de este grupo de fármacos destacan el ipilimumab (anti CTLA-4) y el nivolumab (anti PD-1).

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El melanoma es uno de los ejemplos más representativos de tumor maligno en el que el diagnóstico precoz influye de forma drástica en el pronóstico de los pacientes. Este hecho, unido al aumento de su incidencia, ha determinado que se inviertan grandes esfuerzos en mejorar no solo la prevención primaria sino también la secundaria (diagnóstico precoz) entre la población general.

Las consultas monográficas de seguimiento digital de pacientes de alto riesgo de melanoma surgen de la necesidad de monitorizar a un determinado grupo de pacientes que precisan un control más estrecho de las lesiones pigmentadas, bien sea por sus antecedentes (personales o familiares), por presentar un número elevado de estas lesiones o por las características específicas de éstas. El diagnóstico precoz del melanoma es posiblemente el principal objetivo del seguimiento dermatoscópico digital, pero también lo es reducir la morbilidad evitable que suponen las extirpaciones de lesiones benignas. Lograr este equilibrio entre diagnóstico precoz y reducción del número de lesiones benignas extirpadas de forma innecesaria quizás sea lo que define la finalidad y, en última instancia, la calidad del seguimiento digital.

En estas unidades se dispone de protocolos específicos de inclusión en consulta, de intervalos óptimos de seguimiento y de la realización de fotografías corporales y dermatoscópicas. Para su implantación se requiere disponer de un mínimo de recursos técnicos entre los que figura en primer lugar un equipo de dermatoscopia digital. De la misma forma, son unidades en las que se promueve la formación y continua actualización en dermatoscopia manual y digital de sus dermatólogos, invirtiendo por tanto importantes recursos materiales y humanos para su buen funcionamiento.

En el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) esta consulta se implanta de forma estable a lo largo del periodo entre los años 2005 y 2006, fruto del número creciente de pacientes diagnosticados de melanoma a lo largo de la década de los noventa y, en consecuencia, de la necesidad de mejorar el pronóstico de estos pacientes mediante un diagnóstico precoz.

El conocimiento de las características epidemiológicas de este grupo de pacientes, así como de las características histológicas de los melanomas que son extirpados en esta consulta, es fundamental de cara a ofrecer un servicio adaptado a las necesidades de la población.

HIPÓTESIS

-El seguimiento mediante dermatoscopia digital de los pacientes de alto riesgo de melanoma influye de forma favorable en el diagnóstico precoz del melanoma.

-El seguimiento mediante dermatoscopia digital de los pacientes de alto riesgo de melanoma reduce la morbilidad en este grupo mediante la reducción del número necesario de extirpaciones por cada melanoma diagnosticado en la consulta.

OBJETIVOS

Objetivos principales

1. Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes atendidos en la consulta de Tumores Pigmentados/Dermatoscopia Digital del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2015.
 - Sexo de los pacientes
 - Edad de los pacientes
 - Tiempo de seguimiento en la consulta
 - Fototipo cutáneo
 - Número de nevus melanocíticos
 - Antecedentes personales de melanoma
 - Antecedentes familiares de melanoma
 - Antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma
 - Motivo de seguimiento en la consulta.
2. Describir las características clínicas e histológicas de las lesiones extirpadas en la consulta.
 - Número de lesiones extirpadas en total en la consulta
 - Número de lesiones extirpadas por sospecha de melanoma

- Motivo de extirpación
 - Motivo de consulta
 - Diagnóstico de las lesiones extirpadas
 - Número necesario de extirpaciones por cada melanoma diagnosticado en la consulta
 - Clasificación clínico-histológica de los melanomas diagnosticados en la consulta
 - Localización de los melanomas
 - Tamaño clínico
 - Espesor de Breslow
 - Ulceración
 - Asociación a nevus melanocítico
 - Mitosis
3. Estimar el Número Necesario de Extirpaciones (NNE) por cada melanoma diagnosticado en esta consulta.
- Comparar el NNE por cada melanoma diagnosticado en la consulta con los datos de otras consultas especializadas y no especializadas según los datos publicados en la literatura

Objetivos secundarios

Determinar las relaciones entre variables:

1. Edad de inicio del seguimiento y sexo de los pacientes
2. Tiempo de seguimiento y sexo de los pacientes
3. Melanomas de extensión superficial *in situ* e invasivos: localización del melanoma y sexo de los pacientes
4. Tiempo de seguimiento y antecedentes personales de melanoma
5. Melanoma y antecedentes personales de melanoma
6. Melanoma *in situ* y antecedentes personales de melanoma
7. Melanoma y antecedentes familiares de melanoma
8. Melanoma y antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma.
9. Melanoma *in situ* y antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma
10. Melanoma *in situ* y antecedentes familiares de melanoma
11. Melanoma y número aproximado de nevus melanocíticos
12. Espesor de Breslow y lugar de diagnóstico

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Cohorte retrospectiva de todos los pacientes incluidos en la consulta de seguimiento mediante dermatoscopia digital (FotoFinder®) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2015.

Obtención de datos

Para la realización de la presente tesis se obtuvieron datos de forma retrospectiva a partir de:

- Base de datos de la consulta de Dermatoscopia y de Melanoma del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
- Historia clínica electrónica de todos los pacientes incluidos en seguimiento en la consulta de dermatoscopia digital entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2015.
- Revisión manual de las historias clínicas en papel de los pacientes incluidos en la consulta en los que, por estar en seguimiento antes de la implantación de la historia clínica electrónica en el Hospital, era preciso consultar antecedentes no reflejados en esta última.

Las referencias bibliográficas compiladas en este trabajo siguen las normas de nomenclatura que exigen los Requisitos de Uniformidad para el envío de Manuscritos a Revistas Biomédicas según establece el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) y la National Library of Medicine de los Estados Unidos. Para la gestión de las citas bibliográficas se ha empleado el programa Zotero versión 5.0.16.

Limitaciones del estudio

-Las propias de todo estudio retrospectivo: se basa en valoraciones, diagnósticos y decisiones ya establecidos previamente.

-Se trata de un estudio monocéntrico, por lo que los datos se refieren y podrían ser extrapolables únicamente a la población objeto.

-Al tratarse de un Hospital Terciario existe un riesgo de sesgo de selección, ya que podría tratarse de los casos más complejos.

-La dermatoscopia es una técnica que, aunque se encuentra en continua renovación y crecimiento, es dependiente del médico que la realiza y está sujeta a cierta interpretación subjetiva.

-No se han incluido los pacientes en seguimiento por lesiones pigmentadas ungueales ni en mucosas.

-El propio tamaño de la muestra, ya que la división en múltiples subgrupos puede dar lugar a tamaños muestrales pequeños en los que no se puede alcanzar la significación estadística.

Selección de pacientes

Criterios de inclusión:

Se incluyeron en el presente trabajo todos los pacientes incluidos en seguimiento mediante dermatoscopia digital en el HGHM que cumplieran uno o varios de los siguientes criterios:

- más de 100 lesiones pigmentadas
- antecedentes personales de melanoma y al menos 10 lesiones pigmentadas
- al menos 3 lesiones pigmentadas con criterios clínicos y/o dermatoscópicos de atipia
- antecedentes familiares de melanoma y al menos 10 lesiones pigmentadas
- nevus melanocíticos gigantes

Criterios de exclusión:

Se han excluido del presente trabajo aquellos pacientes que se encontraban en seguimiento de lesiones pigmentadas ungueales y/o en mucosas.

Descripción de las variables de estudio

En el presente trabajo se diferencian dos grandes grupos de variables según se refieran a las características clínicas/epidemiológicas de cada paciente o a las características clínicas/histológicas de cada lesión extirpada en la consulta.

Pacientes

- Género del paciente (1 = Mujer; 2 = Hombre)
- Edad (años) al inicio del seguimiento
- Edad del paciente al inicio del seguimiento agrupada por intervalos
(1 = <40; 2 = 40-65; 3 = >65)
- Tiempo de seguimiento (meses)
- Fototipo cutáneo según la clasificación de Fitzpatrick
 - 0: No registrado
 - 1: Fototipo I, siempre se quema y apenas se broncea. Piel pálida. Pelirrojos. Cabello y ojos claros

-2: Fototipo II, apenas se broncea, se quema con facilidad. En general cabello y ojos claros

-3: Fototipo III, puede quemarse pero generalmente se broncea. Cabello castaño, piel clara intermedia – morena clara

-4: Fototipo IV, se broncea con facilidad, rara vez se quema Cabello moreno. Piel morena clara

-5: Fototipo V, se broncea con facilidad, rara vez se quema. Piel morena oscura, cabello y ojos oscuros

-6: Fototipo VI, piel negra, ojos y cabello color marrón muy oscuro o negro. Nunca se quema, siempre se broncea

-Número aproximado de nevus

-0 = no registrado

-1 = <25

-2 = 25-50

-3 = 50-100

-4 = >100

-Antecedentes personales de melanoma (0 = no; 1 = sí)

-Antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma (0=no; 1=sí)

-Antecedentes familiares de melanoma (0 = no; 1 = sí)

- Número de lesiones extirpadas en la consulta por sospecha de malignidad
- Número de melanomas diagnosticados en la consulta
- Número de NMD diagnosticados en la consulta
- Número de lesiones extirpadas por sospecha de lesión pigmentada maligna
- Número necesario de extirpaciones por cada melanoma diagnosticado en consulta
- Número de lesiones extirpadas fuera del servicio
- Número de melanomas diagnosticados fuera del servicio
- Motivo del seguimiento
 - 0 = No registrado
 - 1 = >100 Lesiones pigmentadas >3mm
 - 2 = >10 Lesiones pigmentadas+AP melanoma
 - 3 = >10 Lesiones pigmentadas + AP NMD
 - 4 = >3 Lesiones pigmentadas con criterios clínicos/
dermatoscópicos de atipia
 - 5 = Lesiones que han presentado cambios (forma, tamaño, color)

-6 = >10LP+AF melanoma

-7 = NMC gigantes

Lesiones

-Diagnóstico histopatológico codificado:

-1 = MIS

-2 = MES

-3 = Melanoma nodular

-4 = Melanoma lentiginoso acral

-5 = NM

-6 = Nevus de Spitz

-7 = NMD leve

-8 = NMD moderado

-9 = NMD grave

-10 = NMD no especificado

-11 = CBC

-12 = CE

-13 = Nevus Spitz atípico

-14 = Otros

-15 = MLM

-Diagnóstico histopatológico codificado y simplificado

-1 = NM

-2 = NMD

-3 = Melanoma

-4 = Nevus de Spitz

-5 = Cáncer de piel no melanoma -CBC/CE

-Lugar donde la lesión es diagnosticada (1 = hospital, 2 = fuera)

-Año de diagnóstico de la lesión

-Intervalo de tiempo en el que la lesión fue diagnosticada (0= no aplicable/no recogido, 1 = antes de 2011; 2 = 2011-2015)

-Motivo de la extirpación:

-0 = No registrado

-1 = Aumento de tamaño

-2 = Cambios de color

-3 = Aparición de estructuras dermatoscópicas sospechosas de malignidad

-4 = Aparición de nódulo

-5 = Otros

-Motivo por el que el paciente consulta:

-0 = No registrado

-1 = Paciente (asintomático) en seguimiento

-2 = Aumento de tamaño

-3 = Cambios de color

-4 = Sangrado

-5 = Dolor/picor

-6 = Otros

-Localización de la lesión:

1 = Cabeza y cuello

2 = Tronco

3 = EESS

4 = EEII

-Si la lesión está asociada o no nevus (0 = no; 1 = sí)

-Tamaño de la lesión (mm)

-Número de colores de la lesión

- Breslow de la lesión (mm)
- Nivel de Clark de la lesión
- Ulceración (0 = no, 1 = sí)
- Mitosis (0 = no; 1 = sí)
- Presencia o no de regresión (0 = no, 1 = sí)

Estudio descriptivo y relaciones entre variables:

Tras obtener toda la información referente a las variables anteriormente detalladas se procedió a efectuar diferentes tipos de análisis.

1. Estudio descriptivo detallado de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes en seguimiento mediante dermatoscopia digital. Se establecieron diferentes subgrupos para comparar las posibles diferencias en cuanto a edad media al diagnóstico/tiempo medio de seguimiento/existencia o no de antecedentes personales o familiares de melanoma. Se puso especial énfasis a analizar la relación entre tener antecedentes personales o familiares de melanoma y el diagnóstico de melanoma a lo largo del seguimiento.

2. Realizar un estudio descriptivo minucioso de las características clínicas e histológicas de las lesiones diagnosticadas en la consulta de seguimiento digital. Se compararon las características de estas lesiones con

las de otras lesiones diagnosticadas fuera de la consulta o en otros servicios (fundamentalmente tamaño clínico y espesor de Breslow).

3. Analizar el NNE por cada melanoma diagnosticado en la consulta, y compararlo con los datos existentes en la literatura.

Análisis estadístico:

1. Variables cualitativas: Para su descripción se han empleado frecuencias absolutas, frecuencias relativas y porcentajes.
2. Variables cuantitativas
 - a. Si seguían una distribución normal se han expresado en forma de media y desviación estándar.
 - b. Si seguían una distribución no paramétrica se han expresado en forma de mediana y valores máximo y mínimo

Para la relación entre variables se ha aceptado un límite de significación de $p < 0.05$ (intervalo de confianza de 95%)

3. Si se trataba de variables cualitativas ha se empleado el test de Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher

4. Si la relación se estudiaba entre una variable cualitativa y una variable cuantitativa se han empleado las pruebas U de Mann-Whitney y W-de Wilcoxon

Las variables del estudio se recopilaban en una base de datos tanto del programa Access versión 16.0 como del programa Excel versión 16.0 (ambos como parte del software Microsoft de Office 2016 para Windows 10) y para el análisis estadístico se ha empleado el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0.

RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Pacientes.

Sexo y edad de los pacientes. Tiempo de seguimiento.

De entre todos los pacientes que fueron seguidos en la consulta de dermatoscopia digital del Hospital General Universitario Gregorio Marañón entre 2006 y 2015, 413 cumplían con los requisitos del estudio. La edad media de los pacientes al inicio del seguimiento era de 40.15 años, con una mediana de 38.00 años. El paciente más joven tenía 14 años y, el más anciano, 83 años. La edad media de las mujeres era de 40.32 años y de 39.99 años la de los varones. En ambos sexos más de la mitad de los pacientes la representaban el grupo de pacientes menores de 40 años. En el grupo de las mujeres sólo un 3.7% (N=7) eran mayores de 65 años, frente al 6.8% (N=15) de los varones.

Tabla 8. Distribución de los pacientes según sexo y edad por intervalos. Edad media de los paciente y tiempo medio de seguimiento.

	Mujeres (%)	Hombres (%)	Total
Pacientes	191 (46.2)	222 (53.8)	413 (100)
<40 años	102 (53.4)	126 (56.8)	228 (55.2)
40-65 años	82 (42.9)	81 (36.5)	163 (39.5)
>65 años	7(3.7)	15 (6.8)	22 (5.3)
Edad media (al inicio del seguimiento, en años)	40.32	39-99	40.15
Tiempo medio de seguimiento (meses)	64.0	66.48	65.33

Fototipo cutáneo y número de nevus.

De los 413 pacientes el 96.9% tenía un fototipo II-III. El grupo mayoritario de pacientes era el que tenía un número de nevus melanocíticos que oscilaba entre 25 y 50.

Tabla 9. Fototipo cutáneo y número de nevus melanocíticos de los pacientes.

	Total (%)
Fototipo	
Fototipo I	8 (1.9)
Fototipo II	222 (53.8)
Fototipo III	178 (43.1)
Fototipo IV	5 (1.2)
Número de nevus	
<25	92 (22.3)
25-50	178 (43.1)
50-100	83 (20.1)
>100	60 (14.5)

Antecedentes personales/familiares de melanoma y antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma.

Un 21.5% (N=89) de los pacientes tenían antecedentes personales de melanoma previo al inicio del seguimiento en la consulta de dermatoscopia. Los pacientes con antecedentes familiares representaban el 17.4% (N= 72). Apenas un 4.1% (N=17) de los 413 pacientes tenían antecedentes de cáncer cutáneo no melanoma (carcinoma basocelular y/o epidermoide).

Tabla 10. Distribución de los pacientes según sus antecedentes personales de melanoma y de cáncer cutáneo no melanoma, así como de sus antecedentes familiares de melanoma.

	Sí (%)	No (%)
Antecedentes personales de melanoma	89 (21.5)	324(78.5)
Antecedentes familiares de melanoma	72 (17.4)	341 (82.6)
Antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma	17 (4.1)	396 (95.5)

Motivo de seguimiento.

El motivo de seguimiento más frecuente era el de tener un melanoma previamente al seguimiento en la consulta o bien haber desarrollado un melanoma durante el mismo. Estos pacientes constituían un 35.8% de los casos (N=148). Dentro de este grupo se ha incluido a un total de 47 pacientes diagnosticados de melanoma en otros centros y que se remitieron a la consulta para confirmación diagnóstica, tratamiento y/o seguimiento.

Tabla 11. Motivos de seguimiento de los pacientes en la consulta de dermatoscopia digital.

Motivo de seguimiento	Total (%)
>100 lesiones pigmentadas	60 (14.5)
Antecedentes personales de melanoma, desarrollo de melanoma durante el seguimiento, diagnóstico fuera	148 (35.8)
Antecedentes personales de nevus melanocíticos displásicos	50 (12.1)
Presentar lesiones con criterios clínicos/dermatoscópicos de atipia	80 (19.4)
Lesiones que han sufrido cambios clínicos/dermatoscópicos	83 (20.1)
Antecedentes familiares de primer grado de melanoma	72 (17.4)
Nevus melanocíticos gigantes	4 (1.0)
Antecedentes personales de melanoma no cutáneo	1 (0.2)

Lesiones.

Número de lesiones extirpadas y número de lesiones extirpadas por sospecha de melanoma.

En el intervalo de estudio se extirparon un total de 217 lesiones. Al 74.1% (N=306) de los pacientes no se les extirpó ninguna lesión y al 17.4% (N=72) de los pacientes se les extirpó una lesión única. A un 4.8% (N=20) se les extirparon dos lesiones, al 1.5% (N=6) se les extirparon 3 lesiones, al 1.0% (N=4) se les extirparon 4 lesiones y hubo 5 pacientes (cada uno representado el 0.2%) a los que se les extirparon 8, 9, 11 y 38 lesiones, respectivamente.

Con sospecha de melanoma se extirparon 178 lesiones, distribuidas de la siguiente forma: Hubo un 75.5% (N=312) de pacientes a los que en ningún momento del seguimiento se les extirpó ninguna lesión por sospecha de melanoma. A un 18.2 % (N=75) se les llegó a extirpar 1 lesión única. A 4.4% (N=18) de los pacientes se les extirparon 2 lesiones pigmentadas. Al 1.0% (n=4) se les extirparon 3 lesiones. Hubo un 0.2% (N=1) de pacientes a los que se les llegó a extirpar 4 lesiones y un 0.5% (N=2) a los que se les extirparon 8 lesiones. Hubo un caso (0.2%, N=1) al que se le extirparon 35 lesiones por sospecha de melanoma.

Agrupado por intervalos:

Tabla 12. Número de lesiones extirpadas por paciente por sospecha de malignidad y número de lesiones extirpadas por sospecha de melanoma.

Nº lesiones extirpadas por sospecha de malignidad	Total (%)
0	306 (74.1)
1-3	98 (23.7)
>3	9 (2)
Número de lesiones extirpadas por sospecha de melanoma	Total (%)
0	312 (75.5)
1-3	97 (23.6)
>3	4 (0.9)

Motivo de extirpación de las lesiones.

Si analizamos el motivo principal por el que fueron extirpadas las 76 lesiones con diagnóstico histológico de melanoma, los resultados son los siguientes.

El 14.7 % (N= 11) de las lesiones se extirparon por un aumento de tamaño, el 4.0% (N=3) por cambios de color, el 70.7% (N= 54) por la aparición de estructuras dermatoscópicas sugestivas de melanoma y el 2.7%

(N=2) por la aparición de un nódulo. En un 8.0% (N=6) de los casos no se registró el motivo de extirpación.

De estas 76 lesiones, el 50 % (N=38) de ellas eran completamente asintomáticas para el paciente, mientras que el 28.9% (N=22) de los casos el paciente sí reconocía un aumento clínico en el tamaño de la lesión. En el 9.2% (N=7) de las lesiones el paciente reconocía un cambio de color. En el 1.3% (N=1) hubo sangrado de la lesión y en un 3.9% (N=3) existían síntomas de dolor y/o picor. En un 6.6% (N=5) de los casos no se registró si existía clínica o si eran lesiones asintomáticas.

Tabla 13. Motivo de extirpación de las lesiones.

Motivo de extirpación	Número de lesiones (%)
Aumento de tamaño	11 (14.7)
Cambios de color	3 (4.0)
Aparición de estructuras dermatoscópicas sugestivas de melanoma	54 (70.7)
Aparición de nódulo	2 (2.7)
No registrado	6 (8.0)

Tabla 14. Síntomas/motivo de consulta de los pacientes a los que se les extirpó alguna lesión.

Síntomas, motivo de consulta	Frecuencia (%)
Asintomática, paciente en seguimiento	38 (50.0)
Aumento de tamaño	22 (28.9)
Cambios de color	7 (9.2)
Sangrado	1 (1.3)
Dolor/picor	3 (3.9)
No registrado	5 (6.6)

Diagnóstico histológico de las lesiones extirpadas.

De las 217 lesiones extirpadas 27 se diagnosticaron finalmente como cáncer cutáneo no melanoma (carcinomas epidermoides y carcinomas basocelulares), 64 nevus displásicos (incluyendo nevus de Spitz atípicos), 7 nevus de Spitz, 43 nevus melanocíticos sin displasia y 76 melanomas.

Tabla 15. Diagnóstico histológico de las lesiones extirpadas.

Diagnóstico histológico	Número de lesiones
Nevus melanocítico	43
Nevus displásico	64
Melanoma	76
Nevus de Spitz	7
CBC/CE	27

Número necesario de extirpaciones por cada melanoma diagnosticado (NNE).

Se extirparon un total de 178 lesiones con sospecha clínica de melanoma, de las que solo 76 tuvieron dicha confirmación histológica, por lo que el NNE es de 2.34.

Clasificación clínico-histológica de los melanomas diagnosticados.

De todos los 76 melanomas extirpados, y siguiendo la clasificación tradicional clínico-histológica, los resultados fueron los siguientes. El 35.52% (N=27) fueron melanomas de extensión superficial *in situ* (MIS), un 56.58% (N=43) fueron melanomas de extensión superficial invasivos (MES); el 3.95% (N=3) fueron melanomas nodulares (MN) y otro 3.95% (N=3) fueron melanoma léntigos malignos (MLM).

Tabla 16. Clasificación clínico-histológica de los melanomas extirpados.

Clasificación	Número de lesiones (% del total de melanomas diagnosticados)
MIS	27 (35.52)
MES	43 (56.58)
MN	3 (3.95)
MLM	3 (3.95)

Características clínicas e histológicas de los melanomas.

Tabla 17. Características clínicas (localización, tamaño, ulceración) e histológicas (espesor de Breslow, asociación a nevus melanocítico, mitosis) de los melanomas extirpados.

Localización	Frecuencia (%)
Tronco	41 (53.95)
Extremidades superiores	20 (26.32)
Extremidades inferiores	9 (11.84)
Cabeza y cuello	6 (7.89)
Tamaño clínico (mm)	
Menor de 5	4 (5.26)
Entre 5 y 10	25 (32.9)
Mayor de 10	33 (43.42)
No registrado	14 (18.42)
Espesor de Breslow (mm)	
<i>In situ</i>	29 (38.16)
Menor o igual a 1	35 (46.05)
Mayor de 1	12 (15.79)
Ulceración	
Sí	4 (5.26)
No	72 (94.74)
Asociación a nevus melanocítico	
Sí	16 (21.05)
No	60 (78.95)
Mitosis	
Sí	24 (31.58)
No	41 (53.95)
No registrado	11 (14.47)

Características clínico-histológicas de los melanomas según el subtipo histológico.

Melanomas de extensión superficial *in situ* (N=27)

Motivo de extirpación.

El 74.4% (N=20) se extirpó por la existencia de estructuras dermatoscópicas que sugerían malignidad. El 14.4% (N=4) se extirpó por objetivar un aumento en el tamaño de las lesiones y en el 11.1% de las lesiones (N=3) no se registró el motivo.

Tabla 18. Motivo de extirpación de los melanomas de extensión superficial in situ.

Motivo de extirpación	Frecuencia (%)
Aparición de estructuras dermatoscópicas que sugerían melanoma	20 (74.1)
Aumento de tamaño	4 (14.8)
No registrado	3 (11.1)

Localización.

El 55.6% (N=15) se localizaba en el tronco, el 25.9% (N=7) lo hacía en los miembros superiores y el 11.1% (N=3) en los inferiores. Un 7.4% (N=2) se localizaba en la cabeza y cuello.

Tabla 19. Localización de los melanomas de extensión superficial in situ

Localización	Frecuencia (%)
Tronco	15 (55.6)
Extremidades superiores	7 (25.9)
Extremidades inferiores	3 (11.1)
Cabeza y cuello	2 (7.4)

Nevus melanocítico asociado.

El 25.9% (N=7) de los melanomas de extensión superficial *in situ* se asociaba a un nevus melanocítico.

Tabla 20. Asociación o no a nevus melanocítico de los melanomas de extensión superficial in situ.

Nevus melanocítico asociado	Frecuencia (%)
Sí	7 (25.9)
No	20 (74.1)

Tamaño clínico de las lesiones.

Los tamaños de las lesiones están recogidos en la siguiente tabla. El melanoma *in situ* de mayor tamaño midió 23 mm y, el de menor, 4 mm.

Tabla 21. Tamaño clínico (mm) de los melanomas in situ extirpados.

Tamaño clínico (mm)	Frecuencia (%)
4	1 (3.7)
6	2 (7.4)
7	2 (7.4)
8	1 (3.7)
9	2 (7.4)
10	7 (25.9)
15	2 (7.4)
18	1 (3.7)
20	1 (3.7)
23	1 (3.7)
No registrado	7 (25.9)

Ulceración.

El 100% (N=27) de las lesiones carecía de ulceración clínica.

Mitosis.

El 100% (N=27) de las lesiones carecía de imágenes de mitosis en las descripciones histológicas

Melanomas extensión superficial invasivos (N=43)

Motivo de extirpación.

El 14.0 % (N=6) de los melanomas con diagnóstico de melanoma de extensión superficial invasivo se extirparon por un aumento de tamaño, el 7.0 % (N =3) por un cambio de color y un 68.9 % (N=30) por la aparición de estructuras dermatoscópicas sugestivas de melanoma.

Tabla 22. Motivo de extirpación de los melanomas de extensión superficial invasivos.

Motivo de extirpación	Frecuencia (%)
Aumento de tamaño	6 (14.0)
Cambios de color	3 (7.0)
Aparición de estructuras dermatoscópicas de melanoma	30 (69.8)
No registrado	4 (9.2)

Localización.

El 58.1 % (N=25) de los MES se localizaba en el tronco, el 25.6 % (N=11) lo hacía en las extremidades superiores, el 11.6 % (N=5) en las inferiores y un 4.7 % (N=2) en la cabeza y cuello.

Tabla 23. Localización de los melanomas de extensión superficial invasivos.

Localización	Frecuencia (%)
Tronco	25 (58.1)
Extremidades superiores	11 (25.6)
Extremidades inferiores	5 (11.6)
Cabeza y cuello	2 (4.7)

Nevus melanocítico asociado.

El 20.93 % (N=9) de los MES invasivos se asociaban a un nevus melanocítico, frente al 79.07 % (N=34) que no lo hacía.

Tabla 24. Asociación o no a nevus melanocíticos de los melanomas de extensión superficial invasivos.

Nevus melanocítico asociado	Frecuencia (%)
Sí	9 (20.93)
No	34 (79.07)

Tamaño clínico de las lesiones.

Los MES invasivos tuvieron un tamaño clínico que oscilaba entre los 3 mm y los 30 mm, siguiendo la distribución recogida en la siguiente tabla.

Tabla 25. Tamaño clínico (mm) de los melanomas de extensión superficial invasivos.

Tamaño clínico (mm)	Frecuencia (%)
3	2 (4.7)
4	1 (2.3)
5	5 (11.6)
6	4 (4.7)
7	3 (9.3)
8	3 (7.0)
9	3 (7.0)
10	3 (7.0)
11	2 (4.7)
12	1 (2.3)
13	1 (2.3)
14	1 (2.3)
15	4 (9.3)
17	1 (2.3)
18	1 (2.3)
23	1 (2.3)
25	1 (2.3)
30	1 (2.3)
No registrado	5 (14.0)

Espesor o grosor de Breslow.

EL 79.1 % (N=34) de los MES invasivos tenían un espesor de Breslow menor o igual a 1 mm. El grosor de Breslow oscilaba entre 0,20 mm y 12 mm, según la distribución de las siguientes tablas.

Tabla 26. Espesor de Breslow (mm) de los melanomas de extensión superficial invasivos.

Espesor o Breslow (mm)	Frecuencia (%)
0.20	1 (2.3)
0.23	1 (2.3)
0.25	1 (2.3)
0.35	2 (4.7)
0.38	1 (2.3)
0.40	7 (16.3)
0.45	2 (4.7)
0.50	4 (9.3)
0.55	6 (14.0)
0.65	2 (4.7)
0.70	2 (4.7)
0.90	1 (2.3)
0.95	2 (4.7)
1.00	2 (4.7)
1.10	2 (4.7)
1.20	1 (2.3)
1.25	1 (2.3)
1.50	1 (2.3)
1.60	2 (4.7)
1.80	1 (2.3)
12.00	1 (2.3)

Espesor de Breslow agrupado por intervalos.

Tabla 27. Espesor de Breslow (mm) agrupado en intervalos de los melanomas de extensión superficial invasivos.

Espesor de Breslow	Frecuencia (%)
Menor o igual a 1 mm	34 (79.1)
Más de 1 mm	9 (20.9)

Ulceración.

EL 7 % (N=3) de las lesiones mostraban ulceración, frente al 93.0% (N=40) que no la presentaba.

Tabla 28. Presencia o no de ulceración en los melanomas de extensión superficial invasivos.

Ulceración	Frecuencia (%)
Sí	3 (7.0)
No	40 (93.0)

Mitosis.

El 48,8% (N=21) de las lesiones presentaban imágenes de mitosis.

Tabla 29. Presencia o no de mitosis en los melanomas de extensión superficial invasivos.

Mitosis	Frecuencia (%)
Sí	21 (48.8)
No	11 (25.66)
No especificada	10 (23.33)

Melanomas nodulares (N=3)

Motivo de extirpación.

De los 3 MN diagnosticados, 2 de ellos (66.67%) se extirparon por la clínica de aparición de un nódulo y el otro se extirpó en base a las estructuras dermatoscópicas que sugerían melanoma.

Tabla 30. Motivo de extirpación de los melanomas nodulares.

Motivo de extirpación	Frecuencia (%)
Aparición de nódulo	2 (66.67)
Aparición de estructuras dermatoscópicas de melanoma	1 (33.33)

Localización.

Cada uno de los tres MN se localizó en una región anatómica diferentes.

Tabla 31. Localización de los melanomas nodulares.

Localización	Frecuencia (%)
Extremidades superiores	1 (33.33)
Extremidades inferiores	1 (33.33)
Cabeza y cuello	1 (33.33)

Asociación a nevus melanocítico.

Las tres lesiones surgieron *de novo*.

Tamaño clínico.

El tamaño clínico de los 3 MN queda reflejado en la siguiente tabla.

Tabla 32. Tamaño clínico (mm) de los melanomas nodulares.

Tamaño clínico	Frecuencia (%)
10 mm	1 (33.33)
15 mm	1 (33.33)
No registrado	1 (33.33)

Espesor o grosor de Breslow.

Se trataba de 3 melanomas gruesos con las siguientes medidas.

Tabla 33. Espesor de Breslow (mm) de los melanomas nodulares.

Espesor	Frecuencia (%)
3,50 mm	1 (33.33)
4,50 mm	1 (33.33)
7,00 mm	1 (33.33)

Ulceración.

De los 3 MN, solo uno de ellos presentaba ulceración.

Mitosis.

Los 3 MN presentaban imágenes histológicas de mitosis.

Melanomas léntigo maligno (N=3)

Motivo de extirpación.

De los 3 MLM, dos de ellos se extirparon en base a la aparición de estructuras dermatoscópicas que sugerían melanoma, y uno de ellos por aumento de tamaño.

Tabla 34. Motivo de extirpación de los melanomas léntigo maligno.

Motivo de extirpación	Frecuencia (%)
Aumento de tamaño	1 (33.33)
Aparición de estructuras dermatoscópicas de melanoma	2 (66.67)

Localización.

Cada uno de ellos se localizó en una región anatómica distinta.

Tabla 35. Localización de los melanomas léntigo maligno.

Localización	Frecuencia (%)
Tronco	1 (33.33)
Extremidades superiores	1 (33.33)
Cabeza y cuello	1 (33.33)

Nevus asociado.

Ninguno de los 3 MLM se asociaba a nevus melanocítico.

Tamaño clínico.

En la siguiente tabla aparecen recogidos los tamaños de las lesiones.

Tabla 36. Tamaño clínico (mm) de los melanomas léntigo maligno.

Tamaño clínico	Frecuencia (%)
10 mm	1 (33.3)
14 mm	1 (33.3)
20 mm	1 (33.3)

Espesor o grosor de Breslow.

El 66.67 % (N=2) fueron MLM *in situ*, frente a una lesión que resultó un MLM invasivo.

Tabla 37. Espesor de Breslow (mm) de los melanomas léntigo maligno.

Espesor de Breslow	Frecuencia (%)
<i>In situ</i>	2 (66.67)
0,35 mm	1 (33.33)

Ulceración.

Ninguna de las 3 lesiones presentaba ulceración.

Mitosis.

No se observaron imágenes de mitosis en estas lesiones.

Espesor de Breslow medio de los melanomas diagnosticados en la consulta de dermatoscopia digital.

El espesor medio de todos los melanomas diagnosticados en la consulta fue de 0.76 mm, según los datos de la siguiente tabla.

Tabla 38. Espesor de Breslow medio de todos los melanomas diagnosticados en la consulta.

	Espesor
Media	0.76 mm
Mediana	0.40 mm
Desviación típica	1.67 mm
Mínimo	0.00 mm
Máximo	12 mm
Percentil 25	0.00 mm
Percentil 50	0.40 mm
Percentil 75	0.70 mm

Espesor medio de los melanomas diagnosticados en pacientes asintomáticos.

Si nos restringimos únicamente al grupo de los 38 melanomas detectados en pacientes que ya se encontraban en seguimiento, en los que no existía clínica y en los que ni el paciente ni su entorno habían advertido cambios, el espesor de Breslow se reduce a 0.33 mm según los datos de la siguiente tabla.

Tabla 39. Espesor de Breslow medio de los melanomas diagnosticados en pacientes asintomáticos.

	Espesor
Media	0.33 mm
Mediana	0.00 mm
Desviación típica	0.61 mm
Mínimo	0.00 mm
Máximo	3.50 mm
Percentil 25	0.00 mm
Percentil 50	0.00 mm
Percentil 75	0.45 mm

Espesor medio de los melanomas diagnosticados fuera en pacientes derivados a la consulta.

Durante los diez años que abarca el estudio, se derivaron a la consulta de dermatoscopia digital hasta 47 lesiones con sospecha de melanoma (diagnosticados por tanto antes de acudir a consulta) para confirmación diagnóstica, tratamiento y/o seguimiento. El espesor medio de estos melanomas fue de 1.25 mm según los datos de la siguiente tabla.

Tabla 40. Espesor de Breslow medio de los melanomas diagnosticados fuera en pacientes remitidos a la consulta de dermatoscopia digital.

	Espesor
Media	1.25 mm
Mediana	0.85 mm
Desviación típica	1.76 mm
Mínimo	0.00 mm
Máximo	11.00 mm
Percentil 25	0.43 mm
Percentil 50	0.85 mm
Percentil 75	1.30 mm

RELACIONES ENTRE VARIABLES

Sexo y edad de inicio del seguimiento.

La edad media de los pacientes al inicio del seguimiento era muy similar entre hombres y mujeres, de manera que no se encontraron diferencias clínicas ni estadísticas significativas.

Tabla 41. Relación entre el sexo de los pacientes y la edad media al inicio del seguimiento.

	Mujeres	Hombres	Significación estadística
Edad media (al inicio del seguimiento, en años)	40.32	39.99	0.798

Tiempo de seguimiento y sexo.

Las diferencias en el tiempo medio de seguimiento no mostraron significación clínica ni estadística.

Tabla. 42. Relación entre el sexo de los pacientes y el tiempo medio de seguimiento en la consulta.

	Mujeres	Hombres	Significación estadística
Tiempo medio de seguimiento (meses)	64.0	66.48	0.561

Localización y sexo.

Melanomas de extensión superficial *in situ*: Localización y sexo

De los 27 melanomas *in situ*, el 66.67% (N=18) se diagnosticaron en mujeres y el 33.33% (N=9) en hombres siguiendo la siguiente distribución por área anatómica:

Tabla 43. Relación entre el sexo de los pacientes y la localización de los melanomas de extensión superficial in situ.

Localización	Mujeres (%)	Hombres (%)	Significación estadística
Tronco	10 (55.6)	5 (55.6)	p=0.565
Extremidades superiores	4 (22.2)	3 (33.3)	
Extremidades inferiores	3 (16.7)	0 (0)	
Cara y cuello	1(5.6)	1 (11.1)	

Estas diferencias, sin embargo, no alcanzaron significación estadística ($p>0.05$).

Melanomas de extensión superficial invasivos: Localización y sexo

De los 43 MES invasivos, el 55.81% (N=24) se diagnosticaron en mujeres y el 44.19 % (N=19) en hombres, siguiendo la siguiente distribución por localización anatómica:

Tabla 44. Relación entre el sexo de los pacientes y la localización de los melanomas de extensión superficial invasivos.

Localización	Mujeres (%)	Hombres (%)	Significación estadística
Tronco	13 (54.2)	12 (63.16)	p=0.713
Extremidades superiores	6 (25.0)	5 (26.32)	
Extremidades inferiores	4 (16.67)	1 (5.26)	
Cara y cuello	1 (4.1)	1 (5.26)	

Estas cifras tampoco alcanzaron significación estadística ($p>0.05$).

Tiempo de seguimiento y antecedentes personales de melanoma.

Entre los pacientes con antecedentes personales de melanoma el tiempo medio de seguimiento fue de 78.76 meses y el de los pacientes sin dichos antecedentes fue de 61.64 meses. Estas diferencias sí resultaron ser estadísticamente significativas.

Tabla 45. Relación entre los antecedentes personales de melanoma y el tiempo medio de seguimiento.

	Antecedentes personales de melanoma		Significación estadística
	Sí	No	
Tiempo de seguimiento (meses)	78.76	61.64	p=0.001

Melanoma y antecedentes personales de melanoma.

De los 89 pacientes que al inicio del seguimiento ya tenían antecedentes de melanoma, el 97.8 % (N=87) de ellos fueron diagnosticados de al menos otro melanoma durante el seguimiento. Por su parte, de los 324 pacientes sin antecedentes personales de melanoma pero con otros factores de riesgo, el 18.2% de ellos (N=59) fue diagnosticado de al menos 1 melanoma en la consulta.

Estas diferencias de incidencia alcanzaron significación estadística en nuestro estudio ($p<0.05$)

Tabla 46. Relación entre los antecedentes personales de melanoma y el diagnóstico de melanoma en la consulta.

	Diagnóstico de melanoma en la consulta		Significación estadística
Antecedentes personales de melanoma	Sí (%)	No (%)	p=0.001
Sí	87(97.8)	2 (2.2)	
No	59 (18.2)	265 (81.8)	

Melanoma *in situ* y antecedentes personales de melanoma.

De forma paralela, en nuestro estudio, el melanoma es diagnosticado de forma estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en estadios más precoces (*in situ*) en pacientes que ya habían desarrollado un melanoma previo al inicio del seguimiento en consulta.

Tabla 47. Relación entre los antecedentes personales melanoma y el diagnóstico de melanoma in situ en la consulta.

	Diagnóstico de melanoma in situ en la consulta		Significación estadística
	Sí (%)	No (%)	
Antecedentes personales de melanoma			p=0.000
Sí	21 (23.6)	68 (76.4)	
No	8 (2.5)	316 (97.5)	

Melanoma y antecedentes familiares de melanoma.

De los 72 pacientes con antecedentes familiares de melanoma, el 22.2% (N=16) desarrolló al menos 1 melanoma durante el seguimiento. De los 341 pacientes sin antecedentes familiares de melanoma pero con otros factores de riesgo, el 38.1% (N=130) desarrolló al menos 1 melanoma. Esta diferencia de incidencia sí mostró diferencias estadísticas significativas ($p<0.05$)

Tabla 48. Relación entre los antecedentes familiares de melanoma y el diagnóstico de melanoma en la consulta.

	Diagnóstico de melanoma en la consulta		Significación estadística
Antecedentes familiares de melanoma	Sí (%)	No (%)	p=0.006
Sí	16 (22.2)	56 (77.8)	
No	130 (38.1)	211 (61.9)	

Melanoma *in situ* y antecedentes familiares de melanoma.

No se encontraron diferencias significativas en lo referente al diagnóstico de melanomas *in situ* en el grupo de los pacientes con antecedentes familiares de melanoma con respecto al grupo de paciente sin estos antecedentes.

Tabla 49. Relación entre los antecedentes familiares de melanoma y el diagnóstico de melanoma in situ en la consulta.

	Diagnóstico de MIS en la consulta		Significación estadística
Antecedentes familiares de melanoma	Sí (%)	No (%)	p=0.676
Sí	7 (9.7)	65 (90.3)	
No	28 (8.2)	313 (91.8)	

Melanoma y antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma.

No se observó relación entre tener antecedentes de cáncer cutáneo no melanoma y desarrollar un melanoma durante el seguimiento.

Tabla 50. Relación entre los antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma y el diagnóstico de melanoma en la consulta.

	Diagnóstico de melanoma en la consulta		Significación estadística
	Sí (%)	No (%)	
Antec. personales de CCNM			p=0.302
Sí	8 (47.1)	9 (52.9)	
No	138 (34.8)	258 (65.2)	

Melanoma *in situ* y antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma.

A diferencia de la tabla anterior, cuando se comparó únicamente la relación entre el antecedente de cáncer cutáneo no melanoma y el diagnóstico de melanoma *in situ* si se apreció una diferencia estadísticamente significativa, de forma que los melanomas en pacientes con antecedentes de cáncer piel no melanoma tenderían a diagnosticarse en una fase más precoz que en aquellos sin dichos antecedentes.

Tabla 51. Relación entre los antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma y diagnóstico de melanoma in situ en la consulta.

	Diagnóstico de MIS en la consulta		Significación estadística
Antec. personales de CCNM	Sí (%)	No (%)	p=0.002
Sí	5 (29.4)	12 (70.6)	
No	30 (7.6)	366 (92.4)	

Melanoma y número de nevus melanocíticos.

De forma estadísticamente significativa se comprobó que, en nuestra serie, el diagnóstico de melanoma era más frecuente en los grupos de población de menor número de nevus (<25, entre 25 y 50) que entre aquellos con 50-100 nevus o incluso entre los que tenían más de 100 lesiones pigmentadas.

Tabla 52. Relación entre el número de nevus y el diagnóstico de melanoma.

	Diagnóstico de melanoma en la consulta		Significación estadística
Número de NM	Sí (%)	No (%)	p=0.001
<25	46 (50.0)	46 (50.0)	
25-50	65 (36.5)	113 (63.5)	
50-100	21 (25.3)	62 (74.7)	
>100	14 (23.3)	46 (76.7)	

Espesor de Breslow y lugar de diagnóstico.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el espesor de Breslow de los melanomas en función del lugar de diagnóstico, de forma que los melanomas diagnosticados en la consulta de dermatoscopia digital eran significativamente más finos que aquéllos diagnosticados en otros ámbitos.

Tabla 53. Relación entre el espesor de Breslow de los melanomas diagnosticados en la consulta y el de los diagnosticados fuera.

Lugar de diagnóstico	Espesor de Breslow	Significación estadística
Consulta de dermatoscopia	0.76	p=0.001
Otros ámbitos	1.25	

DISCUSIÓN

La dermatoscopia es una técnica cuya difusión se debe principalmente a su gran utilidad en el diagnóstico precoz del melanoma. La existencia de unidades o consultas monográficas de dermatoscopia permite no solo mejorar el pronóstico de los pacientes con melanoma sino también evitar extirpaciones innecesarias de lesiones pigmentadas.

En este trabajo se analizan las características de los pacientes atendidos en una consulta monográfica de dermatoscopia.

En España la edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico de melanoma se sitúa alrededor de los 58 años⁵³, una cifra que coincide con otros trabajos de epidemiología del melanoma⁵⁴ y que refleja la realidad de que prácticamente la mitad de los casos se diagnostican antes de la sexta década de la vida⁵⁵. En nuestro trabajo, la gran mayoría (94.7%) de los pacientes tenían menos de 65 años, y más de la mitad (55.2%) eran menores de 40 años.

El fototipo cutáneo hace referencia a la pigmentación y a la proporción de eumelanina y feomelanina de la piel, así como a su facilidad para broncearse y/o quemarse con la exposición a la radiación ultravioleta. Está determinado en su mayor parte genéticamente mediante los diferentes polimorfismos del gen receptor de la melanocortina 1 (*MC1R*), cuya

estimulación es responsable de la producción de eumelanina protectora frente a la radiación ultravioleta⁵⁶. Los fototipos más claros (sobre todo I y II) tienen un riesgo más elevado de cáncer cutáneo por su peor capacidad de producir eumelanina y su facilidad para quemarse y acumular daño solar¹¹. En España, donde la gran parte de la población posee un fototipo cutáneo que podría clasificarse entre el III y el IV, la mayoría de los casos de melanoma se diagnostican en personas con fototipos más claros que la media, en fototipos II-III^{57,58}. De hecho, estos dos últimos grupos engloban casi la totalidad de pacientes de nuestra serie.

En nuestro trabajo, existe una relación inversa entre el número de nevus y el desarrollo de melanoma. Sin embargo, un número elevado de nevus melanocíticos es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de melanoma⁵⁹⁻⁶³. Diferentes trabajos han demostrado que el melanoma, y en especial el melanoma asociado a nevus, es más frecuente en pacientes con un número elevado de nevus^{59,64}. Además, este riesgo parece ser mayor cuanto mayor es el número de nevus, cuanto mayor es su tamaño y si se sitúan en determinadas localizaciones como los brazos, y especialmente si estos son atípicos^{61,63}.

El número de nevus de una persona es un dato complejo de analizar en el que influyen factores genéticos en gran medida, pero en el que la exposición solar también juega un papel importante. Incluso se ha planteado

la posibilidad de que aquellas personas más sensibles (fototipos bajos, con facilidad para quemarse... y por tanto también con riesgo de desarrollo de melanoma) podrían evitar de forma intencionada la exposición solar y desarrollar entonces un número menor de nevus melanocíticos⁶⁵.

Por otra parte, parece que estos melanomas que se desarrollan en personas con un número elevado de nevus son en su mayoría melanomas asociados a nevus y que globalmente tendrían unas características menos agresivas (menor espesor de Breslow, menor número de mitosis, menor porcentaje de ulceración) que los melanomas *de novo*^{60,66}. Otros trabajos han sugerido que las personas con un menor número de nevus melanocíticos tendrían mayor tendencia a desarrollar melanomas más agresivos y a una edad mayor que los pacientes con un elevado número de nevus^{67,68}. Este efecto “protector” parece relacionado con el hecho de que las personas con un número elevado de nevus también tienen unos glóbulos blancos con unos telómeros de mayor longitud⁶⁹. Puesto que el sistema inmune tiene un papel muy importante en la progresión del melanoma⁷⁰, parece que un sistema inmune menos susceptible a la senescencia y al acortamiento de los telómeros de sus células podría ser beneficioso en la protección frente al desarrollo del melanoma, tal y como parece que se ha demostrado en otros cánceres como el de colon^{71,72}. Se trata todavía de hipótesis que precisan de

más investigaciones para entender esta relación entre el número de nevus, la longitud de los telómeros y el papel del sistema inmune.

En nuestro trabajo el número de personas en seguimiento por un número elevado de nevus sin otros factores de riesgo era de un 14.5%, por detrás del grupo de personas con antecedente de melanoma o que desarrollaban un melanoma durante el seguimiento (35.8%), del de pacientes con cambios clínicos y/o dermatoscópicos objetivos en las lesiones (20.1%) y del grupo de pacientes con lesiones con criterios clínicos y/o dermatoscópicos de atipia (19.4%) o incluso del de personas con antecedentes familiares de primer grado de melanoma (17.4%). Estos datos apoyarían por tanto que el seguimiento mediante dermatoscopia digital no aportaría beneficios añadidos en aquellos pacientes con un número elevado de nevus pero sin otros factores de riesgo, una hipótesis que ya había sido planteada con anterioridad^{73,74}.

Un dato que se conoce desde hace décadas es que el hecho de haber tenido un melanoma previo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de otro(s) melanoma(s)^{75,76}. Se trata de personas que probablemente sean portadoras de algún tipo de mutación genética (muchas de las cuales todavía no están identificadas) que predispone al desarrollo de estas lesiones^{62,77}. Aunque no existan unos protocolos de seguimiento dermatoscópico estandarizados entre los diferentes países, sí está aceptado de manera global

que los pacientes con antecedentes de melanoma deben estar incluidos en este seguimiento⁷⁸. El riesgo estimado de desarrollo de melanoma en una persona con antecedentes de melanoma es de entre 9 y 13 veces superior al de una persona sin antecedentes de melanoma. Cuando se trata de antecedentes de nevus displásicos el riesgo estimado es de casi 4 veces superior⁶².

En nuestro estudio, el grupo de pacientes con antecedentes personales de melanoma representaba el 21.5%, y en ellos sí existía efectivamente una relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de melanoma y los antecedentes personales de melanoma. De forma característica, además, los melanomas que se diagnosticaban en estos pacientes eran *in situ* con más frecuencia, lo que apoya y refuerza la utilidad del seguimiento dermatoscópico en estos pacientes.

El riesgo en personas con antecedentes de primer grado de melanoma se estima que es entre 2 y 3 veces más frecuente que en la población general⁶². En nuestro estudio, un 17.4% de los pacientes tenían antecedentes familiares de primer grado de melanoma, y en ellos el diagnóstico de melanoma era significativamente más frecuente que en el resto de pacientes en seguimiento. Tres pacientes de nuestro estudio presentaban un xeroderma pigmentoso, enfermedad de transmisión autosómica recesiva cuya mutación en el déficit de reparación del ADN predispone a múltiples tumores en la

piel, entre ellos el melanoma. Ninguno de los pacientes de nuestro trabajo presentaba antecedentes personales y/o familiares de cáncer de páncreas ni cumplían criterios de síndrome de nevus familiar atípico y múltiples melanomas (FAMMM, familial atypical mole and multiple melanoma)^{79,80}. Aunque el riesgo de desarrollo de melanoma en los pacientes pertenecientes a estos síndromes es muy elevado^{75,77,81-83}, nuestros datos sugieren que en nuestro medio los pacientes que presentan estos síndromes son casos aislados.

Sólo un 4.1 % de los pacientes de este trabajo tenían antecedentes de cáncer cutáneo no melanoma (carcinoma basocelular y/o carcinoma epidermoide, no se han incluido las queratosis actínicas). Este pequeño porcentaje se debe fundamentalmente a la edad de los pacientes (el 94.7% era menor de 65 años), ya que por otra parte el cáncer cutáneo no melanoma es mucho más frecuente que el melanoma. Aunque en nuestro estudio no se han encontrado datos estadísticamente significativos entre los antecedentes personales de carcinoma basocelular y/o carcinoma epidermoide y el diagnóstico de melanoma, diferentes estudios sí destacan esta relación^{84,85}. Incluso los antecedentes de queratosis actínicas tendrían relación con el desarrollo de melanoma, especialmente con los que se desarrollan en zonas crónicamente expuestas a la radiación ultravioleta como la cara y el cuello⁸⁶. A pesar de que en la actualidad los pacientes con antecedentes de cáncer

cutáneo no melanoma no están incluidos en los programas de seguimiento dermatoscópico, sí debe tenerse en cuenta este riesgo aumentado de desarrollo de melanoma a la hora de seguir a estos pacientes.

Por tanto, el grupo poblacional candidato ideal al seguimiento mediante dermatoscopia digital estaría formado por pacientes menores de 60 años, fototipos I-II-II, y antecedentes personales y/o familiares de melanoma.

Una pregunta que hasta ahora no tiene una respuesta globalmente aceptada es la de cuánto tiempo ha de mantenerse el seguimiento en estos pacientes con factores de riesgo que predisponen al desarrollo de melanoma. Cuando se trata de pacientes con antecedentes personales y/o familiares de melanoma, o con FAMMM, parece aceptado que la respuesta sea “de por vida”. Algo parecido sucede con los pacientes con otros factores de riesgo, como aquéllos con múltiples nevus o con fototipos claros. En las guías de seguimiento dermatoscópico⁸⁷⁻⁸⁹ generalmente se habla los intervalos de seguimiento óptimo pero no de tiempo total de seguimiento, dando por hecho que son pacientes que deben ser seguidos prácticamente de por vida^{90,91}. La mayoría de los múltiples trabajos sobre dermatoscopia de las lesiones pigmentadas para la detección precoz del melanoma se basan en 10 años de seguimiento, o al menos incluyen individuos que son seguidos durante este tiempo^{92,93}. Diferentes trabajos apoyan esta idea de mantener el seguimiento en el tiempo, ya que por una parte el riesgo de melanoma en individuos de

alto riesgo aumenta en el tiempo⁹⁴ y, por otra parte, existe un tipo de melanomas llamados “de lento crecimiento” que precisamente requieren de años de seguimiento para poder detectar los cambios sugerentes de malignidad⁹⁵.

En nuestro trabajo, que abarca un periodo de diez años desde 2006 a 2015, la media de seguimiento era de algo más de 5 años. Dado que los pacientes se han ido incorporando poco a poco a lo largo de esta década, muchos de ellos se encontraban todavía en seguimiento a finales de 2015 (datos no mostrados).

El protocolo de seguimiento que se ha establecido es el siguiente:

-Pacientes con riesgo muy elevado de melanoma. Pacientes con xeroderma pigmentoso, pacientes con antecedentes personales de un melanoma (de reciente diagnóstico <5 años), pacientes con antecedentes personales de más de un melanoma: seguimiento cada 6 meses.

-Pacientes con otros factores de riesgo. Pacientes con múltiple nevus melanocíticos, fototipos I-II, pacientes con antecedentes familiares de melanoma, pacientes con antecedentes de nevus melanocíticos displásicos múltiples, pacientes con lesiones clínica o dermatoscópicamente atípicas: seguimiento anual.

-Lesiones sospechosas. En el caso de lesiones pigmentadas que necesitan una vigilancia más estrecha (por cambios clínicos o

dermatoscópicos que requieran una monitorización más rigurosa, o cuando se trata de una lesión única pero cuya extirpación sea difícil por la localización o por motivos estéticos): seguimiento cada 3 meses.

No existe un consenso mundial entre qué se considera un individuo “de alto riesgo” o de “muy alto riesgo” de melanoma, y en general en cada país los criterios son diferentes para incluir a cada paciente en uno u otro grupo aunque, en líneas globales, los protocolos de seguimiento son parecidos⁹⁶. Estas guías todavía adolecen un cierto lenguaje subjetivo que debería revisarse para poder estandarizar y facilitar los protocolos. Por ejemplo, todavía se habla a veces de seguimiento “periódico”, en lugar de definir los intervalos óptimos, de “fuerte historia familiar”, sin aclarar cuántos miembros y qué grado de parentesco, o de “múltiples nevus”, sin establecer cifras más concretas.

Para estandarizar y optimizar el seguimiento, en la mayoría de centros de referencia se sigue el denominado “procedimiento de dos pasos del seguimiento digital”⁹⁷. En una primera visita se realizan imágenes estandarizadas de toda la superficie corporal del paciente, como ya se mencionó en la introducción, para seguidamente realizar el registro de las imágenes dermatoscópicas de todas las lesiones pigmentadas. En las visitas sucesivas se repite el proceso. En pacientes en seguimiento, pero con un riesgo medio o bajo, o cuando la intención es monitorizar un número

determinado de lesiones pigmentadas para comprobar cambios en las visitas sucesivas, sólo se realiza control dermatoscópico, o bien las imágenes corporales totales se repiten cada varios años, pero no en todas las visitas.

Parece importante tener las imágenes corporales totales basales del paciente, así como las imágenes dermatoscópicas individuales, si bien es objeto de controversia cuántas lesiones deben monitorizarse en cada visita. De hecho, según un trabajo de la Sociedad Internacional de Dermatoscopia (IDS, International Dermoscopy Society) el número de lesiones que cada dermatólogo monitoriza es muy variable⁹⁸: desde un 13% que aseguraba registrar todas las lesiones pigmentadas de cada paciente hasta un 60% que reconocía registrar menos de 10 lesiones. La mayoría (casi un 87%) reconocía que no registraba todas las lesiones, sino que las seleccionaba.

El tiempo aproximado que cada paciente requiere para una óptima monitorización ronda los 30 minutos, un tiempo similar al que describen otros trabajos⁹⁷ y que es fundamental respetar para no pasar por alto ninguna lesión y para poder analizar las imágenes detenidamente. En determinadas ocasiones, cuando solo se trata de comprobar cambios en un número pequeño de lesiones pigmentadas este tiempo puede reducirse a unos 15 minutos. Es importante respetar estos intervalos a pesar de la excesiva presión asistencial actual para poder ofrecer un servicio de calidad⁹⁹. Comparado con el tiempo medio que se emplea en realizar una exploración física completa con

dermatoscopia manual en la práctica habitual (alrededor de 2-3 min)¹⁰⁰, queda patente que es precisamente el hecho de disponer del tiempo suficiente por cada paciente una de las principales características que diferencian una consulta de dermatoscopia digital.

Existen dos estrategias de seguimiento mediante dermatoscopia digital: el seguimiento a corto plazo y el seguimiento a largo plazo. Ambos han demostrado ser de utilidad en diferentes situaciones⁹⁸. En función de las características de cada paciente o de las lesiones que se estén monitorizando, uno u otro podrían resultar más indicados en un determinado momento¹⁰¹. En líneas generales, las ventajas del seguimiento a corto plazo (cada 3 meses) son una mejor adherencia por parte de los pacientes y un menor espesor de los melanomas detectados, mientras que el seguimiento a largo plazo (cada 6 a 12 meses) parece que ofrece una menor tasa de extirpaciones por cada melanoma detectado y además supone un menor gasto económico y menos consumo de recursos^{102,103}.

Con respecto al seguimiento a corto plazo, cabe destacar dos estudios. En el primero de ellos (Menzies *et al*)¹⁰⁴ se analizaron 318 lesiones con atipia dermatoscópica pero sin criterios de melanoma. Se revisaba a los pacientes a los 3 meses y se extirpaban aquellas lesiones que habían presentado cambios en estructuras y/o color. El resultado fue que un 11% de las lesiones extirpadas por estos cambios evolutivos tuvieron el diagnóstico final de

melanoma (un total de 7 melanomas, 5 de ellos *in situ*), con una tasa de extirpación de 7.7 lesiones benignas por cada melanoma diagnosticado. El segundo estudio es el de Haenssle *et al*¹⁰⁵, en el que se analizaron hasta 7001 lesiones. En él, se extirparon 637 lesiones atípicas que habían presentado cambios clínicos y/o dermatoscópicos (una tercera parte de esas 637 lesiones solo presentaron cambios dermatoscópicos). Finalmente, un 8,3% de las lesiones extirpadas tuvieron el diagnóstico final de melanoma (53 melanomas, 28 de ellos *in situ*), con una tasa de extirpación de 1 melanoma por cada 12 lesiones extirpadas.

Por otra parte, existe un subgrupo de melanomas denominados de lento crecimiento⁹⁵, cuyos cambios solo serían apreciables en un seguimiento más espaciado y que incluso tras su extirpación después de un periodo de seguimiento que puede llegar a los 20 meses todavía son melanomas *in situ* o mínimamente invasivos. Es precisamente este grupo de melanomas el que podría en parte explicar por qué a pesar del aumento de la incidencia de melanoma, las tasas de mortalidad y los melanomas más gruesos no aumentan en la misma proporción.

El cumplimiento por parte de los pacientes es clave en la consulta de dermatoscopia digital¹⁰⁶, aunque no existen muchos trabajos que analicen el grado de adherencia a los protocolos de seguimiento. En un trabajo de Argenziano *et al*¹⁰³ sobre 405 pacientes en seguimiento con dermatoscopia

digital, se analizó precisamente el grado de cumplimiento de los pacientes en función de si éstos eran monitorizados a corto, medio o largo plazo. Los resultados fueron que el 84% de los pacientes en seguimiento a corto plazo (de 2 a 4 meses) cumplieron con las visitas programadas, frente a un 63% de los pacientes que se encontraban en seguimiento a medio plazo (de 5 a 9 meses) y a un 30 % de los pacientes que se encontraban en seguimiento a largo plazo (de 10 a 15 meses). Un 32% de los pacientes que perdió el seguimiento a largo plazo regresaba a la consulta para retomar el seguimiento entre 16 y 24 meses después, frente a un 27% que lo hacía al cabo de los 2-3 años y a un 11% que no regresaba en ningún momento en los 4 años que duraba el estudio. Los autores concluyen que, dado que el grado de adherencia de los pacientes disminuye cuanto más espaciado es el protocolo de seguimiento, en pacientes con alto riesgo de melanoma debería valorarse la posibilidad de una segunda visita a los 3 meses de forma sistemática, independientemente de que posteriormente se establezca un seguimiento a medio o largo plazo, para mejorar esta adherencia al seguimiento y disminuir el número de melanomas que podrían potencialmente quedar sin diagnosticar.

Durante los diez años de estudio, a más de tres cuartas partes de los pacientes (un 75.5%) no se les extirpó ninguna lesión, de forma que el seguimiento se limitó a la recogida y la comparación de imágenes clínicas y

dermatoscópicas de las lesiones pigmentadas. En el grupo de pacientes a los que sí se les realizó alguna extirpación, se realizaron entre 1 y 3 extirpaciones en la gran mayoría de los casos, mientras que solo en un 0.9% de los pacientes se extirparon más de tres lesiones.

De las 178 lesiones extirpadas por sospecha de melanoma 76 de ellas tuvieron dicha confirmación histológica. Cabe destacar que en un 70.7% de los casos dicha extirpación se llevó a cabo en base a cambios dermatoscópicos en lesiones que clínicamente no habían cambiado. La mayoría de las lesiones extirpadas eran completamente asintomáticas para el paciente y ellos no habían notado cambios. De las lesiones extirpadas con sospecha de melanoma pero que no tuvieron esta confirmación histológica, 43 de ellas fueron nevus melanocíticos sin datos de atipia, 7 nevus de Spitz y 64 nevus melanocíticos con algún grado de atipia (leve-moderada-severa, incluyendo nevus de Spitz atípicos). Por todo ello, el NNE (número necesario de extirpaciones por cada melanoma) fue de 2.34.

El espesor medio de los melanomas detectados de los pacientes en seguimiento dermatoscópico (0.76 mm) fue significativamente inferior al de los melanomas diagnosticados en pacientes remitidos a esta consulta desde otros especialistas (1.25 mm). Este espesor tumoral fue aún menor (0.33 mm) en aquellos melanomas diagnosticados durante el seguimiento pero que no estaban presentes o no eran sospechosos al inicio del mismo.

Un melanoma puede ser muy difícil de diferenciar de un nevus melanocítico. Además, cuando un paciente consulta por una lesión melanocítica, normalmente se trata de lesiones que han presentado algún cambio macroscópico (uno o varios criterios de la regla ABCD). Está demostrado que cuando un melanoma cumple criterios del ABCD, y es el propio paciente el que consulta, se trata de una lesión por lo general más avanzada. En un trabajo de Salerni *et al*¹⁰⁷ se analizaban 99 melanomas diferenciándoles en tres grupos según si: a) era el propio paciente el que consultaba, b) si era un melanoma diagnosticado mediante un control rutinario de nevus o si c) se diagnosticaba mediante seguimiento con dermatoscopia digital. De forma estadísticamente significativa los melanomas diagnosticados en el tercer grupo eran más finos y con menos ulceración que los datos del segundo grupo y éstos a su vez menores que los del primero. Además, mientras que el 75% de los melanomas del primer grupo cumplían al menos un criterio del ABCD, solo el 30% del segundo grupo y únicamente el 8% del tercero lo hacían. En otro trabajo del mismo autor¹⁰⁸ se compararon los melanomas diagnosticados en la consulta de seguimiento dermatoscópico con los melanomas que eran referidos a una unidad especializada de melanoma, con unos resultados paralelos a los anteriores: un mayor porcentaje de melanomas *in situ* y un espesor de

Breslow menor en los melanomas detectados mediante seguimiento dermatoscópico.

En otro estudio realizado en un centro de referencia en un hospital terciario como el nuestro, los resultados demostraban además un diagnóstico más precoz conforme la experiencia en dicho centro aumentaba a lo largo del tiempo, con un mayor porcentaje de melanomas *in situ* y de melanomas finos tras más de diez años de experiencia¹⁰⁹.

A pesar de la utilidad indiscutible de la dermatoscopia en el diagnóstico precoz melanoma, esta técnica debe ser uno de los pilares en los que se fundamente el seguimiento de los pacientes de alto riesgo, pero no el único^{110,111}. Una lesión dermatoscópicamente anodina, pero con una historia clínica que sugiera malignidad (por ejemplo una lesión de reciente aparición en una persona de edad avanzada) o cuando se trata de una lesión que difiere del patrón global de nevus de un paciente, debe considerarse sospechosa¹¹².

En nuestro trabajo, un 70.7% de las lesiones extirpadas se realizaba por cambios en su patrón dermatoscópico o por aparición de estructuras dermatoscópicas sugestivas de melanoma, aun cuando clínicamente se trataba de lesiones sin aparentes datos de malignidad. Se trata del motivo más frecuente de extirpación en nuestra serie, muy por delante del crecimiento de las lesiones. Los nevus melanocíticos, incluso los que son clínicamente atípicos, son lesiones que tienden a ser estables en el tiempo y

cuando presentan cambios dermatoscópicos lo hacen de forma uniforme y simétrica. Estos cambios pueden producirse en varias lesiones a la vez¹¹³, o incluso por la propia influencia de la radiación ultravioleta en función de la estación del año de la que se trate^{114,115}. Algunos de estos cambios que deberían ser considerados como no sospechosos de malignidad son los cambios en la intensidad global de la pigmentación o el reemplazo del retículo pigmentado por pigmentación difusa^{116,117}. La importancia de la dermatoscopia radica, entre otros, en que los cambios sugestivos de melanoma se pueden detectar cuando las lesiones todavía no han sufrido cambios (generalmente aumento) de su tamaño¹¹⁶, especialmente en el grupo de los melanomas denominados de lento crecimiento¹¹⁸. Los cambios asociados a malignidad y que se han descrito que con más frecuencia son motivo de extirpación de las lesiones en pacientes en seguimiento mediante dermatoscopia digital son los siguientes⁹⁴: crecimiento asimétrico, cambios focales en la pigmentación, cambios focales en las estructuras dermatoscópicas^{95,118}, aparición de retículo pigmentado atípico, pérdida del retículo pigmentado de forma focal y sustitución por áreas homogéneas, aparición de áreas sin estructura, pérdida de los glóbulos de pigmento, aparición de áreas azul-blanquecinas y aparición de una mancha de pigmento de forma excéntrica, aparición de áreas de regresión y cambios en la coloración¹¹⁹.

Otro de los objetivos del seguimiento dermatoscópico es minimizar el número necesario de extirpaciones (NNE) que se realizan por cada melanoma detectado. Un NNE muy elevado indicaría que para diagnosticar un melanoma son necesarios un número excesivo de extirpaciones de lesiones benignas, con todo lo que implica, sobre todo en lo que se refiere a gasto económico y de consumo de recursos sanitarios, así como de morbilidad para los pacientes, ya no sólo por las cicatrices o posibles complicaciones derivadas de los procedimientos sino también por la ansiedad que múltiples extirpaciones pueden generar en una persona y los problemas laborales derivados de éstas. Un número muy bajo, por el contrario, podría plantear la duda de si se están dejando melanomas sin diagnosticar. La relación entre el número necesario de extirpaciones y los melanomas diagnosticados es, por tanto, un cociente delicado¹²⁰⁻¹²² a pesar de que en ocasiones se ha empleado para medir la eficiencia de una consulta¹²³. Teniendo en cuenta los costes de una patología tan relativamente frecuente y con su potencial letalidad como es el melanoma, y los costes derivados de los procedimientos de una biopsia-extirpación, se ha estimado que incluso si solo 1 de cada 562 biopsias extirpaciones tuviera el diagnóstico de melanoma el procedimiento estaría justificado¹²⁴. Parece razonable no obstante intentar ahorrar los gastos y la morbilidad derivada de estas extirpaciones de lesiones benignas.

Uno de los primeros estudios que analizó el impacto de la dermatoscopia en la proporción de lesiones benignas/malignas extirpadas fue el de Carli *et al*¹²⁵ en 2004. Se trata de un estudio retrospectivo en el que se analizaron la proporción de lesiones benignas y malignas entre dermatólogos que empleaban y no empleaban dermatoscopia, así como también si esta proporción varía con los años de experiencia. El resultado más destacado fue no solo que se diagnosticaban más melanomas con la dermatoscopia, sino que entre aquellos dermatólogos que usaban dermatoscopia el NNE disminuyó de forma estadísticamente significativa, pasando de 1:18 durante el primer año de formación a 1:4 tras tres años de experiencia. Entre aquellos dermatólogos que no empleaban dermatoscopia el NNE no sólo era más alto de manera significativa incluso al inicio del estudio (1:11), sino que no sufría variaciones estadísticamente significativas a lo largo de los años del estudio (1:14). Además, parece que el uso de dermatoscopia en atención primaria (como técnica aislada para valoración de lesiones pigmentadas o integrada en protocolos de seguimiento a corto plazo), por parte de médicos de familia con un mínimo período de aprendizaje tendría un efecto positivo en el número de biopsias-extirpaciones/lesiones derivadas a atención especializada^{102,126}.

El NNE por cada melanoma en nuestro trabajo es de 2.34, un dato muy similar al de otros trabajos realizadas en hospitales terciarios con unidades de seguimiento dermatoscópico¹²⁷.

Con respecto a los nevus melanocíticos displásicos, existe controversia sobre su significado real, ya que el término displásico en sí mismo lleva implícito un potencial dañino o perjudicial para el huésped^{128,129}, a pesar de que en la actualidad existe evidencia para asegurar que un melanoma tiene la misma probabilidad de desarrollarse sobre un nevus melanocítico “común” que sobre uno displásico y que tampoco hay datos que permitan afirmar que un nevus melanocítico displásico evolucione necesaria e inevitablemente en un melanoma¹³⁰. De hecho, todavía se emplea habitualmente a pesar de que ya desde finales del siglo pasado se recomendó que el término “displásico” fuera sustituido por “con atipia arquitectural con/sin atipia (y el grado: leve-moderada-severa) citológica”¹³¹. Un nevus puede o no ser clínicamente atípico (es decir, presentar alguna característica que habitualmente se observa en los melanomas), pero el término displásico hace referencia obligatoriamente a un diagnóstico histológico y, por tanto, a una lesión que ha sido extirpada y cuya historia natural y evolución no puede conocerse. Los criterios histológicos propuestos desde 1991 para definir un nevus melanocítico displásico son¹³²:

-Criterios mayores: a) Nevus melanocítico con proliferación atípica en la membrana basal que se extiende sobre tres crestas epidérmicas en relación con el componente intradérmico, b) Organización de esta proliferación intraepidérmica siguiendo un patrón lentiginoso o epiteloide (los llamados nevus lentiginosos o nevus de Clark, respectivamente, por algunos autores)¹³³.

-Criterios menores: a) Fibroplasia laminar o fibrosis concéntrica eosinofílica que involucra las crestas epidérmicas, b) Neovascularización, c) Infiltrado inflamatorio dérmico, d) Fusión de crestas.

Para el diagnóstico de nevus melanocítico displásico serían necesarios los dos criterios mayores y al menos 2 de los 4 criterios menores.

Por otra parte, diferentes estudios han demostrado que existe muy poca correlación entre la atipia clínica de una lesión y su grado de displasia histológica^{134,135} y que incluso la mayoría de nevus melanocíticos atípicos no evolucionan nunca hacia el desarrollo de un melanoma¹³⁶. Sin embargo el término “displásico” sigue arraigado en nuestra práctica habitual, probablemente por dos motivos¹³⁷: En primer lugar, la idea de “progresión tumoral” como en las queratosis actínicas o en otros cánceres no cutáneos como el cáncer de colon es una idea atractiva para explicar parte de la todavía desconocida etiopatogenia del melanoma y, por otra parte, la interpretación histológica tiene un cierto grado de subjetividad de forma que existe la

posibilidad de que un nevus melanocítico displásico con displasia severa sea interpretado como un melanoma *in situ* por otro patólogo¹³⁸. De hecho esta gradación de la displasia histológica también ha sido objeto de debate, con autores que defienden que debería abandonarse completamente ya que en sí misma podría causar más confusiones que aclaraciones, sobre todo teniendo en cuenta que existen otros parámetros como el tamaño de estos nevus llamados displásicos (y de los nevus en general) que tendrían mayor relación con el riesgo de melanoma¹³⁹. No obstante, si un melanoma *in situ* (y por tanto, curable con escisión simple) es confundido con un nevus melanocítico displásico completamente extirpado, no existe en opinión de algunos autores¹³³ motivo de preocupación, a pesar de que éste último sería una lesión completamente benigna y que incluso, según otros¹⁴⁰, no representaría ningún *continuum* dentro del espectro de malignidad del melanoma.

En nuestra experiencia, y teniendo en cuenta la escasa correlación clínica-histológica entre nevus melanocíticos atípicos y displásicos, un nevus que sea clínica y/o dermatoscópicamente atípico puede ser muy difícil de distinguir de un melanoma y por tanto su extirpación estaría justificada. Dos herramientas podrían ayudarnos en este sentido. Por un lado, la posibilidad de monitorizar la lesión, ya que un nevus displásico tenderá a ser estable en el tiempo, mientras que un melanoma presentará cambios evolutivos. Por otra parte, no debemos olvidar el análisis comparativo en la exploración

dermatoscópica, es decir, valorar una lesión sospechosa en el contexto del patrón de nevus del propio paciente. Una lesión puede presentar atipia (clínica y/o dermatoscópica) en un determinado paciente por ser diferente al patrón de las demás lesiones pigmentadas de dicho paciente, y en cambio puede ser una lesión anodina en otro paciente donde todos sus nevus son clínica y/o dermatoscópicamente atípicos y tienen un patrón similar.

CONCLUSIONES

1. El seguimiento dermatoscópico digital de los pacientes con alto riesgo de melanoma permite el diagnóstico precoz del melanoma. Los melanomas diagnosticados mediante seguimiento con dermatoscopia digital son más finos que los diagnosticados en otras unidades o centros no especializados en esta técnica.
2. El seguimiento mediante dermatoscopia digital permite reducir el número de extirpaciones de lesiones benignas por cada melanoma diagnosticado, evitando un gran número de extirpaciones innecesarias que aumentan el consumo de recursos sanitarios y la morbilidad que estas intervenciones conllevan en estos pacientes.
3. La mayoría de los diagnósticos de melanomas realizados mediante el seguimiento con dermatoscopia digital se basaron únicamente en los cambios dermatoscópicos, no apreciables a simple vista.
4. Existe una relación estadísticamente significativa entre los antecedentes personales y/o familiares de melanoma y el desarrollo de un melanoma. El número de nevus no se asocia con un mayor riesgo de melanoma en nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 51–65.
2. Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet Lond Engl* 2014; 383: 816–27.
3. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009; 27: 3–9.
4. Geller AC. et al. Melanoma epidemic: an analysis of six decades of data from the Connecticut Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2013; 31:4172-8.
5. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 599.e1-599.e12; quiz 610, 599.e12.
6. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1666–74.
7. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future

directions: Part II. Screening, education, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:611.e1-611.e10; quiz 621–2.

8. Arnold M et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:1170–8.

9. Ferlay J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49:1374–403.

10. Ríos L et al. Melanoma characteristics at diagnosis from the Spanish National Cutaneous Melanoma Registry: 15 years of experience. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104: 789–99.

11. Gandini S et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2040–59.

12. Gandini S et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; 41:28–44.

13. Helgadottir H, Tuominen R, Olsson H, Hansson J, Höiom V. Cancer risks and survival in patients with multiple primary melanomas: Association with family history of melanoma and germline CDKN2A mutation status. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77:893–901.

14. Kluijt I et al. Atypical familial presentation of FAMMM syndrome with a high incidence of pancreatic cancer: case finding of asymptomatic individuals by EUS surveillance. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 853–7.
15. Lynch HT, Lynch JF, Lanspa SJ. Familial pancreatic cancer. *Cancers* 2010; 2: 1861–83.
16. Recio A, Sánchez-Moya AI, Félix V, Campos Y. Síndrome del nevus melanocítico congénito. Serie de casos. *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108: e57–e62.
17. Tchernev G et al. Giant Congenital Melanocytic Nevus (GCMN) - A New Hope for Targeted Therapy? *Open Access Maced J Med Sci* 2017; 5:549–50.
18. Caini S et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer* 2009; 45: 3054–63.
19. Gandini S et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; 41:45–60.
20. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007; 120:1116–22.

21. Green AC, Olsen CM. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 923–7.
22. Duncan LM. The classification of cutaneous melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23:501–513.
23. Merlino G et al. The state of melanoma: challenges and opportunities. *Pigment Cell Melanoma Res* 2016; 29:404–16.
24. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* 2015; 161:1681–96.
25. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol* 2014; 9:239–71.
26. Broekaert SMC et al. Genetic and morphologic features for melanoma classification. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010; 23:763–70.
27. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001; 137:1343–50.
28. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; 3:159–65.

29. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008; 159:669–76.
30. Pagliarello C, Stanganelli I, Fabrizi G, Feliciani C, Di Nuzzo S. Digital Dermoscopy Monitoring: Is it Time to Define a Quality Standard? *Acta Derm Venereol* 2017; 97:864–5.
31. Thomas L, Puig S. Dermoscopy, Digital Dermoscopy and Other Diagnostic Tools in the Early Detection of Melanoma and Follow-up of High-risk Skin Cancer Patients. *Acta Derm Venereol Suppl* 2017; 218:14–21.
32. Argenziano G et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:679–93.
33. Soyer HP, Kenet RO, Wolf IH, Kenet BJ, Cerroni L. Clinicopathological correlation of pigmented skin lesions using dermoscopy. *Eur J Dermatol* 2000; 10:22–8.
34. Carli P et al. Pattern analysis, not simplified algorithms, is the most reliable method for teaching dermoscopy for melanoma diagnosis to residents in dermatology. *Br J Dermatol* 2003; 148:981–4.

35. Stolz W. ABCD rule of dermatoscopy: A new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 1994; 4:521–7.
36. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol* 1996; 132:1178–82.
37. Argenziano G et al. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134:1563–70.
38. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:571–83.
39. Malvehy J, Puig S. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital total-body photography and digital dermoscopy: a two-step method. *Clin Dermatol* 2002; 20:297–304.
40. Thomas L et al. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatol Basel Switz* 1998; 197:11–7.
41. Stolz W et al. Improvement of monitoring of melanocytic skin lesions with the use of a computerized acquisition and surveillance unit with a skin

surface microscopic television camera. J Am Acad Dermatol 1996; 35:202–7.

42. Salerni G. Validación del seguimiento a largo plazo de pacientes de riesgo para melanoma con fotografía corporal total y dermatoscopia digital. (Universitat de Barcelona, 2012).

43. Nguyen B, Karia PS, Hills VM, Besaw RJ, Schmults CD. Impact of National Comprehensive Cancer Network Guidelines on Case Selection and Outcomes for Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Melanoma. Dermatol Surg 2018; 44:493–501.

44. Gershenwald JE et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA. Cancer J Clin 2017; 67:472–92.

45. Middleton MR. et al. Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma. J Clin Oncol 2000; 18:158–66.

46. Agha A, Tarhini AA. Adjuvant Therapy for Melanoma. Curr Oncol Rep 2017; 19: 36.

47. Thalanayar PM, Agarwala SS, Tarhini AA. Melanoma adjuvant therapy. Chin Clin Oncol 2014;3:26.

48. Hodi FS et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1558–68.
49. Zimmer L et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017; 75:47–55.
50. Long GV et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol* 2018; 36:667–73.
51. Long GV et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1877–88.
52. Parry RV et al. CTLA-4 and PD-1 Receptors Inhibit T-Cell Activation by Distinct Mechanisms. *Mol Cell Biol* 2005; 25:9543–53.
53. Avilés-Izquierdo JA et al. Cambios epidemiológicos en el melanoma cutáneo: estudio retrospectivo de 969 casos (1996-2010). *Rev Clínica Esp* 2013; 213:81–7.
54. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14:280–90.

55. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009; 27: 3–9.
56. Maresca V, Flori E, Picardo M. Skin phototype: a new perspective. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015; 28:378–89.
57. Avilés-Izquierdo JA, Lázaro P, Lecona M. Epidemiología y supervivencia del melanoma cutáneo en España: estudio de 552 casos (1994-2003). *Rev Clínica Esp* 2006; 206:319–25.
58. Fagundo E et al. Analysis of phenotypic characteristics and exposure to UV radiation in a group of patients with cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102:599–604.
59. Haenssle HA et al. Association of Patient Risk Factors and Frequency of Nevus-Associated Cutaneous Melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2016; 152:291–8.
60. Ribero S et al. High nevus counts confer a favorable prognosis in melanoma patients. *Int J Cancer* 2015; 137:1691–8.
61. Puig S, Malvehy J. Monitoring Patients with Multiple Nevi. *Dermatol Clin* 2013; 31:565–577.
62. Haenssle HA. et al. Selection of Patients for Long-term Surveillance With Digital Dermoscopy by Assessment of Melanoma Risk Factors. *Arch Dermatol* 2010; 146:257-64.

63. Gandini S et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; 41:28–44.
64. Carli P, Massi D, Santucci M, Biggeri A, Giannotti B. Cutaneous melanoma histologically associated with a nevus and melanoma de novo have a different profile of risk: results from a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:549–57.
65. Marrett LD, King WD, Walter SD, From L. Use of host factors to identify people at high risk for cutaneous malignant melanoma. *Can Med Assoc J* 1992; 147:445–53.
66. Olsen CM et al. Nevus density and melanoma risk in women: a pooled analysis to test the divergent pathway hypothesis. *Int J Cancer* 2009; 124:937–44.
67. Tan SY et al. Association of clinicopathological features of melanoma with total naevus count and a history of dysplastic naevi: a cross-sectional retrospective study within an academic centre. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43:566–72.
68. Geller AC et al. Total Nevi, Atypical Nevi, and Melanoma Thickness: An Analysis of 566 Patients at 2 US Centers. *J Am Acad Dermatol* 2016; 152:413–8.

69. Bataille V et al. Nevus size and number are associated with telomere length and represent potential markers of a decreased senescence in vivo. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2007; 16:1499–502.
70. Speeckaert R et al. Immune reactions in benign and malignant melanocytic lesions: lessons for immunotherapy. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24:334–44.
71. Chen Y et al. Short leukocyte telomere length predicts poor prognosis and indicates altered immune functions in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2014; 25:869–76.
72. Weischer M et al. Short telomere length, cancer survival, and cancer risk in 47102 individuals. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:459–68.
73. Braun RP et al. Two types of pattern modification detected on the follow-up of benign melanocytic skin lesions by digitized epiluminescence microscopy. *Melanoma Res* 1998; 8:431–7.
74. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W. Long-term dermoscopic follow-up of melanocytic naevi: clinical outcome and patient compliance. *Br J Dermatol* 2003; 149:79–86.
75. Rhodes AR, Weinstock MA, Fitzpatrick TB, Mihm MC, Shober AJ. Risk factors for cutaneous melanoma. A practical method of recognizing predisposed individuals. *J Am Acad Dermatol* 1987; 25:3146–54

76. Osterlind A, Olsen JH, Lynge E, Ewertz M. Second cancer following cutaneous melanoma and cancers of the brain, thyroid, connective tissue, bone, and eye in Denmark, 1943-80. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 68:361–88.
77. Stam-Posthuma JJ, van Duinen C, Scheffer E, Vink J, Bergman W. Multiple primary melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:22–7.
78. Argenziano G. et al. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol* 2008; 159:331–6.
79. Fusaro RM, Lynch HT. The FAMMM syndrome: epidemiology and surveillance strategies. *Cancer Invest* 2000; 18:670–80.
80. Lynch HT, Shaw TG. Familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome: history, genetics, and heterogeneity. *Fam Cancer* 2016; 15:487–91.
81. Pho L, Grossman D, Leachman SA. Melanoma genetics: a review of genetic factors and clinical phenotypes in familial melanoma. *Curr Opin Oncol* 2006; 18:173–9.
82. Novakovic B, Clark WH, Fears TR, Fraser MC, Tucker MA. Melanocytic nevi, dysplastic nevi, and malignant melanoma in children from melanoma-prone families. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:631–6.

83. Carey WP et al. Dysplastic nevi as a melanoma risk factor in patients with familial melanoma. *Cancer* 1994; 74:3118–25.
84. Kvaskoff M. et al. Site-specific determinants of cutaneous melanoma: a case-case comparison of patients with tumors arising on the head or trunk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2013; 22:2222–31.
85. Rosenberg CA, Khandekar J, Greenland P, Rodabough RJ, McTiernan A. Cutaneous melanoma in postmenopausal women after nonmelanoma skin carcinoma: the Women's Health Initiative Observational Study. *Cancer* 2006; 106:654–63.
86. Wu S, Cho E, Li WQ, Qureshi AA. History of Keratinocyte Carcinoma and Risk of Melanoma: A Prospective Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109
87. Marsden JR et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2010; 63:1401–19.
88. Pflugfelder A et al. Malignant melanoma S3-guideline 'diagnosis, therapy and follow-up of melanoma'. *J Dtsch Dermatol* 2013; Suppl 6:1–116, 1–126.

89. Dummer R et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; Suppl 5:v126-32.
90. Castro LGM et al. Guidelines of the Brazilian Dermatology Society for diagnosis, treatment and follow up of primary cutaneous melanoma - Part I. *An Bras Dermatol* 2015; 90:851–61.
91. Castro LGM et al. Brazilian guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of primary cutaneous melanoma - Part II. *An Bras Dermatol* 2016; 91:49–58.
92. Argenziano G et al. Slow-growing melanoma: a dermoscopy follow-up study. *Br J Dermatol* 2010; 162:267–73.
93. Haenssle HA et al. Seven-point checklist for dermoscopy: performance during 10 years of prospective surveillance of patients at increased melanoma risk. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:785–93.
94. Salerni G et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:836–45.
95. Argenziano G et al. Slow-growing melanoma: a dermoscopy follow-up study. *Br J Dermatol* 2010; 162:267–73.

96. Watts CG et al. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2015; 172:33–47.
97. Salerni G et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ('two-step method of digital follow-up') in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:e17-27.
98. Moscarella E et al. Both short-term and long-term dermoscopy monitoring is useful in detecting melanoma in patients with multiple atypical nevi. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31:247–51.
99. Mechanic D, McAlpine DD, Rosenthal M. Are Patients' Office Visits with Physicians Getting Shorter? *N Engl J Med* 2001; 344:198–204.
100. Zalaudek I et al. Time Required for a Complete Skin Examination With and Without Dermoscopy: A Prospective, Randomized Multicenter Study. *Arch Dermatol* 2008; 144:509-13.
101. Carli P et al. Baseline factors influencing decisions on digital follow-up of melanocytic lesions in daily practice: an Italian multicenter survey. *J Am Acad. Dermatol* 2006; 55:256–62.
102. Menzies SW et al. Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in

primary care: a sequential intervention trial. *Br J Dermatol* 2009; 161:1270–7.

103. Argenziano G et al. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol* 2008; 159:331–6.

104. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001; 137:1583–9.

105. Haenssle HA et al. Results from an Observational Trial: Digital Epiluminescence Microscopy Follow-Up of Atypical Nevi Increases the Sensitivity and the Chance of Success of Conventional Dermoscopy in Detecting Melanoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126:980–5.

106. Kittler H, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital dermoscopy: risks and benefits. *Arch Dermatol* 2002; 138:1379.

107. Salerni G, Terán T, Alonso C, Fernández-Bussy R. The role of dermoscopy and digital dermoscopy follow-up in the clinical diagnosis of melanoma: clinical and dermoscopic features of 99 consecutive primary melanomas. *Dermatol Pract Concept* 2014; 4:39–46.

108. Salerni G, Lovatto L, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Melanomas detected in a follow-up program compared with melanomas referred to a melanoma unit. *Arch Dermatol* 2011; 147:549–55.
109. Rinner C, Tschandl P, Sinz C, Kittler H. Long-term evaluation of the efficacy of digital dermatoscopy monitoring at a tertiary referral center. *J Dtsch Dermatol* 2017; 15: 517–22.
110. Lallas A. et al. Management rules to detect melanoma. *Dermatol Basel Switz* 2013; 226:52–60.
111. Argenziano G et al. Dermoscopy features of melanoma incognito: indications for biopsy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:508–13.
112. Lallas A. et al. Reasons for excision of skin tumors: a one-year prospective study in a tertiary skin cancer unit. *Dermatol Basel Switz* 2015; 230:340–6.
113. Bauer J, Blum A, Strohacker U, Garbe C. Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol* 2005; 152: 87–92.
114. Hofmann-Wellenhof R et al. Ultraviolet radiation of melanocytic nevi: a dermoscopic study. *Arch Dermatol* 1998; 134:845–50.
115. Kilinc-Karaarslan I, Teban L, Dawid M, Tanew A, Kittler H. Changes in the dermoscopic appearance of melanocytic naevi after

photochemotherapy or narrow-band ultraviolet B phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 21:526–31.

116. Fikrle T et al. Digital dermatoscopic follow-up of 1027 melanocytic lesions in 121 patients at risk of malignant melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:180–6. 117. Fikrle T, Pizinger K. Dermatoscopic differences between atypical melanocytic naevi and thin malignant melanomas. *Melanoma Res* 2006; 16:45–50.

118. Terushkin V. et al. Changes observed in slow-growing melanomas during long-term dermoscopic monitoring: Slow-growing melanoma. *Br J Dermatol* 2012; 166:1213-20.

119. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:467–76.

120. Hansen C, Wilkinson D, Hansen M, Argenziano G. How good are skin cancer clinics at melanoma detection? Number needed to treat variability across a national clinic group in Australia. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:599–604.

121. Sidhu S, Bodger O, Williams N, Roberts DL. The number of benign moles excised for each malignant melanoma: the number needed to treat. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 6–9.

122. Argenziano G et al. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:54–9.
123. Ahnlike I, Nielsen K, Bjellerup M. Diagnosis of pigmented skin tumours in a dermatological setting: different aspects of the number needed to excise as a measure of efficiency. *Acta Derm Venereol* 2014; 94:683–6.
124. Goldsmith SM. Cost analysis suggests overemphasis on biopsy rate for melanoma diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:517–9.
125. Carli P et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the ‘dermoscopy era’: a retrospective study 1997–2001. *Br J Dermatol* 2004; 150:687–92.
126. Argenziano G. et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:1877–82.
127. Esdaile B, Mahmud I, Palmer A, Bowling J. Diagnosing melanoma: how do we assess how good we are? *Clin Exp Dermatol* 2014; 39:129–34.
128. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part I. Historical, histologic, and clinical aspects. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:1.e1-16; quiz 17–18.

129. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part II. Molecular aspects and clinical management. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:19.e1–12; quiz 31–32.
130. Rosendahl CO, Grant-Kels JM, Que SKT. Dysplastic nevus: Fact and fiction. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:507–12.
131. NIH Consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992; 268:1314–19.
132. Clemente C et al. Histopathologic diagnosis of dysplastic nevi: concordance among pathologists convened by the World Health Organization Melanoma Programme. *Hum Pathol* 1991; 22:313–9.
133. Sánchez-Yus E, Rueda M, Simón RS, del Cerro M, Herrera M. El nevo melanocítico displásico, 24 años después: existe, pero no es displásico. *Actas Dermosifiliogr* 2002; 93:289–309.
134. Annessi G et al. Correlation between clinical atypia and histologic dysplasia in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:77–85.
135. Klein LJ, Barr RJ. Histologic atypia in clinically benign nevi. A prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:275–82.

136. Kmetz EC, Sanders H, Fisher G, Lang PG, Maize JC. The role of observation in the management of atypical nevi. *South Med J* 2009; 102:45–8.
137. Kittler H, Tschandl P. Dysplastic nevus: why this term should be abandoned in dermatoscopy. *Dermatol Clin* 2013; 31:579–88.
138. Reddy KK, Farber MJ, Bhawan J, Geronemus R G, Rogers GS. Atypical (dysplastic) nevi: outcomes of surgical excision and association with melanoma. *JAMA* 2013; 149:928–34.
139. Xiong MY et al. Diameter of dysplastic nevi is a more robust biomarker of increased melanoma risk than degree of histologic dysplasia: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:1257-8.e4.
140. Cockerell CJ. Counterpoint: The “dysplastic” nevus. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:515–7.

